



2ª EDIÇÃO

NEUROUROLOGIA

MANUAL PARA A PRÁTICA CLÍNICA

Um trabalho colaborativo entre a Sociedade Brasileira de Urologia (SBU) e a Sociedade Internacional de Neurourologia (INUS)

EDITORES

DR. LUIS AUGUSTO SEABRA RIOS

DR. MÁRCIO AUGUSTO AVERBECK

PROF. HELMUT MADERSBACHER

SÃO PAULO
2017





Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Neuro-urologia : manual para a prática clínica /
editores Márcio Augusto Averbeck, Helmut
Madersbacher, Luis Augusto Seabra Rios ;
organizador Luis Augusto Seabra Rios
tradutor Paulo Augusto Neves. -- 1. ed. --
Rio de Janeiro : SBU - Sociedade Brasileira de
Urologia, 2017.

Vários autores.

Título original: Neurological urology.

Bibliografia.

ISBN: 978-85-89727-08-5

1. Diagnóstico e tratamento 2. Neurologia
3. Urologia I. Averbeck, Márcio Augusto.
II. Madersbacher, Helmut. III. Rios, Luis Augusto
Seabra. IV. Neves, Paulo Augusto.

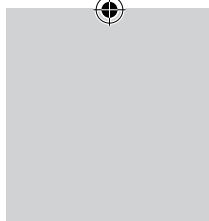
17-07016

CDD-616.6
NLM-WJ 100

Índices para catálogo sistemático:

1. Urologia : Medicina 616.6





EDITORES

DR. LUIS AUGUSTO SEABRA RIOS

Diretor do Serviço de Urologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo. Coordenador da Unidade de Urodinâmica do Hospital Albert Einstein – SP. Fellow em Urologia – Columbia University – NY. Doutor em Urologia pela UNIFESP – Escola Paulista de Medicina.

DR. MÁRCIO AUGUSTO AVERBECK

Coordenador de Neurourologia, Unidade de Videourodinâmica do Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre-RS. Clinical Fellow em Neurourologia pela EAU, Universidade de Innsbruck, Áustria.

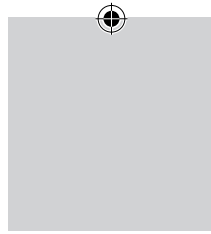
Mestre e Doutor pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA). Secretário de Relações Internacionais da Sociedade Internacional de Neurourologia (INUS).

PROF. HELMUT MADERSBACHER

Presidente da Sociedade Internacional de Neurourologia (INUS). Membro honorário da Associação Europeia de Urologia (EAU). Fundador da Unidade de Neurourologia da Universidade de Innsbruck, Áustria. Ex-Presidente da Sociedade Austríaca de Urologia







S U M Á R I O

SEÇÃO BÁSICA

1. Epidemiologia da Disfunção do Trato Urinário Inferior em Pacientes com Doenças Neurológicas	13
2. Fisiologia do Trato Urinário Inferior	17
3. Fisiopatologia das Disfunções Neurogênicas do Trato Urinário Inferior e Correlação Topográfica das Lesões Neurológicas	26
4. Avaliação Inicial e Técnicas de Diagnóstico em Disfunções Neurogênicas do Trato Urinário Inferior (DNTUI).....	31
5. Videourodinâmica – O que Demonstra e Como É Realizada?.....	39
6. Farmacologia Básica do Trato Urinário Inferior	47

SEÇÃO CLÍNICA I

Visão Geral das Estratégias de Tratamento

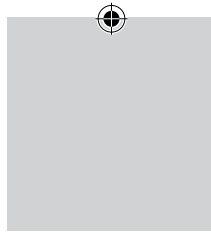
a. Estratégias de Tratamento da Hiperatividade Detrusora Neurogênica Combinada com Esfíncter Uretral Normal, Hiperativo ou Hipoativo	62
b. Hipoatividade do Detrusor em Combinação com: I) Esfíncter Hiperativo, II) Esfíncter Hipoativo, III) Esfíncter Normal.....	69
c. Cateterismo Vesical Intermitente: Conceitos e Aplicações	82
d. Tratamento Farmacológico das Disfunções Neurogênicas do Trato Urinário Inferior	91
e. Eletroneuroestimulação e Eletroneuromodulação.....	102

SEÇÃO CLÍNICA II

Tratamento Urológico das DNTUI em Doenças Neurológicas

1. Causas Congênitas de Disfunção Neurogênica do Trato Urinário Inferior	109
2. Outras Disfunções do Trato Urinário Inferior em Crianças (Incluindo Micção Disfuncional e Hiperatividade do Detrusor Idiopática)	119
3. Lesões da Medula Espinhal	128
4. Lesões Não Traumáticas da Medula Espinhal.....	138
5. Doença de Parkinson e LUTS	143
6. Demências	152
7. Esclerose Múltipla	159
8. Acidente Vascular Cerebral	168
9. Neuropatias Periféricas	173
10. Disfunções Complexas do Trato Urinário Inferior em Pacientes Geriátricos	180





A U T O R E S

Alfredo Félix Canalini

Mestre em Nefrologia pela UERJ
Doutor em Cirurgia Geral pela UFRJ

Blayne Welk

Assistant Professor, Department of Surgery and
Epidemiology and Biostatistics, Western University,
London Ontario Canada

Caio Cintra

Professor Assistente de Urologia da FMABC
Mestre em Cirurgia pela Faculdade de Ciências
Médicas da Santa Casa de São Paulo
Responsável pelo Serviço de Urologia do Hospital
São Camilo Santana

Carlos Alberto Ricetto Sacomani

Doutor em Urologia pela FMUSP
Membro do Departamento de Uroneurologia da SBU
(gestão 2016/17) Médico Titular do A.C. Camargo
Cancer Center responsável pelo Setor de Urodinâmica
e Disfunções da Micção.

Cristiano Mendes Gomes

Professor Livre-Docente de Urologia na Universidade
de São Paulo

Ervin Kocjancic

L.S Ross Professor of Urology
Vice Chairman of the Department of Urology
University of Illinois Health and Science, Chicago

Francisco Cruz

Professor do Urologia da Universidade de Porto -
Portugal

Geraldo de Aguiar Cavalcanti

Mestre e Doutor em Urologia pela Universidade
Federal de São Paulo (UNIFESP/EPM).
Professor Adjunto em Urologia da Universidade Federal
de Pernambuco (UFPE) - Recife-PE Urologista do
Hospital Universitário Oswaldo Cruz da Universidade
de Pernambuco (HUOC/UPE) - Recife-PE

Helmut Madersbacher

Presidente da International Neuro-Urology Society (INUS)
Membro honorário da European Association of Urology (EAU)
Fundador da Unidade de Neurourologia da
Universidade de Innsbruck, Áustria
Ex-Presidente da Sociedade Austríaca de Urologia

Howard B. Goldman

Professor of Urology and Obstetrics Gynecology
Vice-Chairman, Glickman Urologic and Kidney Institute
Cleveland Clinic Lerner College of Medicine
Cleveland, OH

Jalesh N. Panicker

Consultant Neurologist and Clinical Lead Reader in
Uro-Neurology The National Hospital for Neurology and
Neurosurgery and UCL Institute of Neurology, Queen
Square London United Kingdom

Jorge Moreno Palacios

Attending Urologist Hospital de Especialidades CMN
Siglo XXI Mexico City Prof. Universidad Nacional
Autónoma de Mexico Education Officer International
Neurourology Society

José Ailton Fernandes

Mestre em Urologia e Doutor em Medicina (UERJ)
Prof. Núcleo Disfunções Miccionais (UERJ)
Coordenador Disfunções Miccionais Hospital Federal
do Andaraí-RJ

José Antônio Prezotti

Coordenador do Centro Capixaba de Continência Urinária
Urologista do Hospital Santa Rita de Cassia Vitória-ES
Membro do Departamento de Uroneurologia da SBU

José Carlos Truzzi

Doutor em Urologia pela Escola Paulista de Medicina -
UNIFESP
Chefe do Departamento de Uroneurologia da
Sociedade Brasileira de Urologia
Chefe do Setor de Urologia - Fleury Medicina e Saúde
Urologia - Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Karl-Erik Andersson

Professor Institute for Regenerative Medicine, Wake
Forest University School of Medicine, Winston Salem,
NC, USA, and Department of Clinical Medicine, Aarhus
University, Aarhus Denmark



Limin Liao

Professor and Chairman of Department of Urology at
China Rehabilitation Research Center
Vice-chairman of Department of Urology of Capital
Medical University
Board member of International Neuro-Urology Society
(INUS)

Luís Augusto Seabra Rios

Diretor do Serviço de Urologia do Hospital do Servidor
Público Estadual de São Paulo
Coordenador da Unidade de Urodinâmica do Hospital
Albert Einstein - SP
Fellow em Urologia - Columbia University - NY
Doutor em Urologia pela UNIFESP - Escola Paulista
de Medicina

Márcio Augusto Averbek

Coordenador de Neurourologia, Unidade de
Videourodinâmica do Hospital Moinhos de Vento, Porto
Alegre-RS
Clinical Fellow em Neurourologia pela EAU,
Universidade de Innsbruck, Áustria
Mestre e Doutor pela Universidade Federal de
Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA)
Secretário de Relações Internacionais da International
Neuro-Urology Society (INUS)

Miriam Koschorke

Departamento de Urologia, Hospital SRH
Sigmaringen, Alemanha
Núcleo de Disfunções Miccionais do Hospital
universitário Pedro Ernesto, UERJ, Rio de Janeiro
Departamento de Neuro-Urologia, Hospital
universitário de Balgrist, Zurique, Suíça

Naoki Yoshimura

Professor Department of Urology
University of Pittsburgh School of Medicine

Ricardo Reges

Professor Adjunto de Urologia Universidade Federal
do Ceará

Rizwan Hamid

Consultant Urological Surgeon
London Spinal Injuries Unit, Stanmore &
University College London Hospitals
London UK

Riyad Al Mousa

Consultant Urology/Neurourology
Section head: Neurourology. KFSHD
Dammam , Saudi Arabia
Secretary General of Pan Arab Continence Society.
Co chairman of Saudi Voiding Dysfunction Group

Roberto Soler

Astellas Farma Brasil
Universidade Federal de São Paulo

Silvio Almeida

Professor Associado de Urologia da Universidade
Estadual de Londrina
Mestre e Doutor em Medicina e Ciências da Saúde
pela Universidade Estadual de Londrina
Chefe do Serviço de Urodinâmica e Disfunção
Miccional do Hospital Universitário do Norte do Paraná

Thomas M. Kessler

Head of Neuro-Urology
Spinal Cord Injury Center
University of Zürich
Balgrist University Hospital

Todd Purves

Associate Professor of Surgery (Urology)
Division of Urology
Duke University Medical Center
Durham, North Carolina, USA

Ubirajara Barroso

Professor Livre- Docente, Chefe da Unidade de
Urologia pediátrica e da Disciplina de Urologia -
Universidade Federal da Bahia
Professor Adjunto da Escola Bahiana de Medicina,
Salvador - Bahia

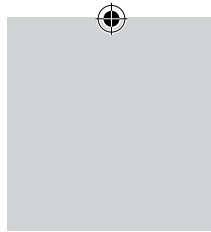
Ulrich Mehnert

Consultant Neuro-Urologist: Spinal Cord Injury Center
at University of Zürich and Department of Urology –
Kantonsspital, Aarau
Vice-Chairman Swiss Continence Foundation
Treasurer International Neuro-urology Society

Valter Muller

Membro titular da SBU
Mestre em urologia pela UERJ
Chefe do Serviço de urologia do HFSE
Chefe do departamento de disfunção miccional do HFSE





P R E F Á C I O

Os objetivos do manejo urológico dos pacientes com disfunção neurogênica do trato urinário inferior (DNTUI) incluem: (1) a proteção do trato urinário superior, através de uma condição de segurança, com capacidade vesical preservada e enchimento da bexiga sob baixas pressões, fatores estes que são de fundamental importância para a manutenção da expectativa de vida; e (2) o tratamento efetivo da incontinência urinária, o qual está diretamente vinculado à melhora da qualidade de vida.

A competência original da neurourologia foi o manejo da DNTUI em pacientes com trauma raquimedular, mielodisplasia (“espinha bífida”) e esclerose múltipla (EM). As lesões medulares representaram o modelo que permitiu uma melhor compreensão sobre os padrões de disfunção vesicoesfincteriana em pacientes neurológicos.

Durante as três últimas décadas, no entanto, o espectro dos pacientes com DNTUI e seu tratamento sofreram modificações significativas. Mas qual é a diferença no manejo neurológico atual em comparação ao que era preconizado antigamente? Os pacientes lesados medulares, aqueles com mielodisplasia, e alguns dos pacientes com EM eram encaminhados a centros de referência, nos quais um urologista experiente proporcionava seus cuidados. A tarefa era muito complexa: no prefácio do livro *Neurological Urology*, publicado em 1971, os autores Ernest Bors e A. Estin Commar, que na época trabalhavam no Centro de Lesados Medulares de Long Beach na Califórnia, afirmaram que “a neurológica somente poderia ser compreendida através da combinação do conhecimento e dos métodos de diversas áreas, como urologia, neurologia, neurocirurgia, psiquiatria, traumatologia e medicina de reabilitação”. Por essas razões, a neurológica não era de grande interesse para o urologista geral, que costumava simplesmente fazer o encaminhamento dos pacientes aos centros de referência.

Ao longo dos anos, houve avanços urológicos e neurológicos significativos no diagnóstico e tratamento de lesões do sistema nervoso central e dos nervos periféricos, bem como de doenças metabólicas que podem cursar com disfunção do trato urinário inferior. Adicionalmente, com o envelhecimento da população mundial, houve um aumento crescente na prevalência de doenças neurodegenerativas e, secundariamente, dos sintomas do trato urinário inferior (LUTS), com implicações diretas na demanda de atendimentos urológicos. Atualmente, o manejo de pacientes neurológicos se tornou rotina na prática diária do urologista. Como a procura por atendimento aumenta a cada dia, os centros de referência não têm capacidade estrutural para receber todos esses pacientes e, de outro lado, muitos deles não necessitam de um centro especializado para começar a avaliação e o tratamento. Depois de exames iniciais não invasivos, o tratamento de primeira linha (conservador), pode ser proporcionado de maneira efetiva pelo urologista geral.

Este Manual foi escrito com a intenção de auxiliar o urologista geral a manejar os pacientes neurológicos. O livro representa uma iniciativa conjunta da Sociedade Bra-



sileira de Urologia (SBU) e da International Neuro-Urology Society (INUS). Cada um dos capítulos tem, pelo menos, dois autores: um membro da SBU e um da INUS, que discutem e aprovam o conteúdo. O leitor será informado sobre a característica dos LUTS de acordo com a doença neurológica específica, pontos importantes na história e no exame físico, bem como sobre métodos diagnósticos complementares e estratégias de tratamento. Trata-se de um livro de consulta rápida. As referências bibliográficas apresentadas também poderão guiar o leitor na busca de informações adicionais.

Gostaríamos de agradecer o apoio incondicional do Presidente da SBU (gestão 2016-17), Dr. Archimedes Nardoza Jr., bem como aos colaboradores da SBU e da INUS, que acreditaram neste projeto inovador e dispensaram o seu precioso tempo a escrever cada um dos capítulos que compõem o livro. O processo de editoração não poderia ter sido concluído com sucesso sem a participação ativa do *staff* da SBU Nacional, especialmente da Srta. Rúbia Martins, que atuou decisivamente no processo de organização dos arquivos e contato com os autores. Agradecimento especial ao Dr. Paulo Neves, que não mediu esforços no extenuante trabalho de tradução e retro tradução dos textos. Fica aqui o nosso muito obrigado!

É importante ainda ressaltar que as recomendações terapêuticas incluídas neste Manual são fruto das evidências científicas publicadas na literatura internacional. Dessa forma, em alguns capítulos são mencionados medicamentos, técnicas e dispositivos que não necessariamente têm registro para comercialização em nosso meio. A decisão de incluir essas informações está relacionada exclusivamente ao princípio de prover a melhor informação científica e não representa qualquer estímulo ao uso *off-label* de dessas opções de tratamento.

Temos convicção de que os colegas brasileiros apreciarão este Manual e o seu conteúdo irá beneficiar, em última análise, os seus pacientes neurológicos.

Luis Augusto Seabra Rios
Márcio Augusto Averbek
Helmut Madersbacher





SEÇÃO BÁSICA





1) EPIDEMIOLOGIA DA DISFUNÇÃO DO TRATO URINÁRIO INFERIOR EM PACIENTES COM DOENÇAS NEUROLÓGICAS

Autores: Alfredo Félix Canalini, Luis Augusto Seabra Rios, Riyad Al Mousa

Os sintomas do trato urinário inferior (do inglês: *Lower Urinary Tract Symptoms – LUTS*) representam queixa frequente na prática urológica diária. Na grande maioria das vezes, estão associados a condições não neurológicas, como incontinência urinária aos esforços em uma mulher de 60 anos e com hipermotilidade uretral ou como sintomas de esvaziamento em um homem da mesma idade e que apresenta próstata aumentada de volume, com lobo mediano proeminente.

Há, no entanto, situações nas quais as evidências não são tão óbvias e que podem levar a condutas equivocadas quando não se cogita a possibilidade de LUTS secundários a doenças neurológicas. As doenças do sistema nervoso central (SNC) podem apresentar LUTS como queixa inicial, como, por exemplo, a esclerose múltipla (EM), que tem prevalência estimada de cinco a cada 100.000 pessoas em regiões de baixo risco^(3,14). Se considerarmos somente os sintomas de bexiga hiperativa (BH), estima-se que 36% dos pacientes com diagnóstico de doença neurológica apresentem queixa de urgência miccional⁽¹¹⁾. Por outro lado, mais de 10% dos pacientes com BH têm alguma doença neurológica como etiologia, sendo que, nos Estados Unidos, 17,2% têm esclerose múltipla, 14,9% doença de Parkinson, 7,8% síndromes paralíticas (tetra ou paraplegia), 4,4% acidente vascular cerebral (AVC), 4,3% trauma raquimedular, 3% espinha bífida e 7% são portadores de neuropatias de origem desconhecida. Na população pediátrica (<12 anos), a situação é mais significativa: 47% são portadores de espinha bífida⁽¹³⁾.

O urologista que deseja se dedicar ao tratamento de pacientes portadores de bexiga neurogênica ou disfunção neurogênica do trato urinário inferior (DNTUI) deve estar preparado para pensar nas diferentes possibilidades diagnósticas e habituado a exames neurológicos básicos, como verificar o tipo de marcha do paciente, aferir os reflexos profundos ou analisar se há alteração de sensibilidade nos dermatômos perineais, com ou sem alterações do tônus do esfíncter anal.

Trauma raquimedular

O trauma raquimedular (TRM) representa um problema que acomete frequentemente





adultos jovens (idade média em torno de 35 anos) e, em sua grande maioria, do gênero masculino (aproximadamente 83% das vítimas). As causas mais comuns são: acidentes automobilísticos, quedas de altura e lesões por projétil de arma de fogo. Nos Estados Unidos, a incidência atual é de quatro casos a cada 100.000 habitantes^(5,17,20). Nas últimas décadas, o prognóstico desses pacientes mudou bastante. A mortalidade desses casos era de quase 90% nos dois primeiros anos após a lesão na época da Primeira Guerra Mundial. A causa de morte dos pacientes era relacionada às complicações da DNTUI, especialmente as infecções urinárias e urosepses. Com o advento dos antibióticos, que permitiram o tratamento efetivo das infecções urinárias sintomáticas, e do cateterismo vesical intermitente, que preservou a função do trato urinário superior, a mortalidade diminuiu para menos de 5% até dez anos após a lesão.

Disrafismo medular

Os defeitos de fechamento do tubo neural, a principal causa de DNTUI na infância^(10,13), têm distintas apresentações. Em levantamento realizado no Brasil, no Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF), a situação mais constante foi a espinha bífida aberta (93,1%), mais especificamente a mielomeningocele (97,9%), localizada na região lombossacral (63%), seguida das regiões lombar (19,2%) e toracolombar (11,6%)⁽⁹⁾. Chama nossa atenção neste estudo a taxa de prevalência encontrada: de 9,6%, em 1993, e 30,8%, em 2003, registrando um aumento superior a 300% para uma malformação que pode ser evitada com o uso regular de ácido fólico nas mulheres em idade fértil⁽²¹⁾.

Temos de considerar que aproximadamente 4% dos portadores de disrafismo medular apresentam espinha bífida oculta⁽⁷⁾. Em adolescentes ou adultos jovens com LUTS, devemos lembrar da possibilidade de espinha bífida oculta. Esse diagnóstico precisa ser aventado e o exame físico da região glútea pode revelar os sinais ou “estigmas” dessas malformações: lipomas lombossacrais, tufo piloso ou manchas na região e assimetria e/ou implantação baixa da prega interglútea.

Diabetes

Cistopatia diabética foi nomenclatura criada por Cai Frimodt-Møller em 1976 para descrever o envolvimento da bexiga e dos mecanismos esfinterianos no diabetes mellitus (DM). As disfunções acontecem em decorrência da neuropatia periférica e autonômica (que acomete 50% dos pacientes com DM tipo I e 25% de DM tipo II). A neuropatia afeta inicialmente a inervação aferente, havendo diminuição da sensibilidade vesical, aumento progressivo do intervalo entre as micções e comprometimento progressivo da contratilidade detrusora. A hipocontratibilidade do detrusor é a evolução terminal da doença⁽¹⁵⁾.

O DM é associado a uma série de LUTS que podem comprometer a qualidade de vida dos pacientes. Mulheres com DM tendem a apresentar sintomas de BH com ou sem formação de resíduo pós-miccional; homens com DM e aumento benigno da próstata tendem a ter maior gravidade dos LUTS, incluindo sintomas de armazenamento e esvaziamento^(19,2).

Em todo paciente diabético com LUTS, deve-se considerar a possibilidade de cistopatia diabética como fator causal ou um importante fator coadjuvante.

Doença de Parkinson

A doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa com maior prevalência na população adulta. É progressiva, idiopática e afeta principalmente indivíduos





acima de 60 anos, com predominância de aproximadamente 1% nessa faixa etária, sendo mais frequente em homens do que em mulheres. Tem como características clínicas tremor de repouso, bradicinesia, rigidez muscular e instabilidade postural⁽²³⁾.

A DP se acompanha frequentemente de LUTS, especialmente aqueles relacionados ao armazenamento vesical. Muitas vezes há urgência miccional com aumento de frequência urinária, noctúria e perdas urinárias decorrentes de urgência. Esse quadro caracteriza a síndrome de BH⁽¹³⁾. Deve-se lembrar, entretanto, que LUTS são frequentes nessa faixa etária independentemente de doença neurológica associada, principalmente em homens, com prevalência de 49% entre 61 e 70 anos^(12,22).

Genericamente os LUTS ocorrem em pelo menos 25% dos pacientes portadores de DP, sendo a urgência miccional a queixa mais comum (33%). Na população masculina, os sintomas de esvaziamento podem se dar de forma isolada ou associados aos sintomas de armazenamento⁽¹⁾. A melhora dos LUTS com o uso dos antiparkinsonianos é incerta, e a decisão do tratamento desses pacientes deve contemplar não somente a doença neurológica propriamente dita, como também as comorbidades urológica (ex.: HPB).

Esclerose múltipla

A esclerose múltipla (EM) é uma das principais causas de BH de origem neurológica nos Estados Unidos⁽¹³⁾. Por ser doença desmielinizante, evolutiva e de manifestações heterogêneas, seu diagnóstico nem sempre é feito nas fases iniciais. Charcot foi o primeiro a comentar a distribuição geográfica heterogênea dessa doença⁽⁸⁾. As diferenças étnicas e geográficas ainda suscitam várias discussões a respeito das possíveis etiologias e fatores de risco para a EM⁽¹⁸⁾. A DNTUI é um dos fatores considerados na avaliação do grau de incapacidade nesse grupo de pacientes⁽¹²⁾.

No Brasil, por características próprias do sistema público de saúde, por vezes a incontinência urinária é o primeiro sintoma que estimula o paciente a procurar auxílio médico, mesmo que outros sintomas motores leves tenham precedido a queixa miccional. Essa é uma das situações que corroboram a importância da avaliação urológica cuidadosa nos pacientes em que se verifica apresentação atípica, com alterações da força motora e de sensibilidade, distúrbios de equilíbrio e/ou visuais.

A gravidade dos LUTS correlaciona-se com a progressão da EM e com déficits motores. A hiperatividade detrusora é o achado mais frequente no estudo urodinâmico, sendo que o esvaziamento vesical incompleto pode ser secundário à dissinergia detrusor-esfincteriana (DSD)^(4,6).

Conclusão

A possibilidade de doenças neurológicas como fator coadjuvante ou causa primária de disfunção do trato urinário inferior deve ser cogitada em diversas situações. Com o processo de envelhecimento da população, houve um aumento na prevalência de doenças neurodegenerativas e de LUTS, fatores estes associados a uma demanda crescente de pacientes neurourológicos, os quais necessitam de avaliação urológica especializada.





Referências

1. Araki I. Assessment of voiding dysfunction in Parkinson's disease by the international prostate symptom score. *J Neurol Neurosurg Psych* 2000; 68:429.
2. Bang W. Impact of diabetes mellitus on urinary symptom in men with lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia: a propensity score matching Study. *J Urol* 2013; 189(4s): 717.
3. Bauer HJ. Multiple sclerosis in Europe. Symposium Report. *J Neurol* 1987; 234: 195.
4. Betts CD. Urinary symptoms and the neurological features of bladder dysfunction in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psych*. 1993; 56:245.
5. Campos MF. Epidemiologia do traumatismo da coluna vertebral. *Rev. Col. Bras. Cir.* 2008; 35(2): 88.
6. Canalini AF. Neurogenic bladder and spinal cord injury: risk factors for deterioration of the urinary tract. *Eur Urol*. 1998; 33(1): 43.
7. Castro SC. Estudo retrospectivo de casos de disrafismo espinhal no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HCUFU), no período 1992-2002. *Biosci. J., Uberlândia*. 2010; 26(4) 653.
8. Charcot JM. Lectures on the Diseases of the Nervous System. Vol 1. (Translated by G. Sigerson). London: The New Sydenham Society, 1877: 157-222. Apud Sadovnick AD. Epidemiology of multiple sclerosis: a critical overview. *Can J Neurol. Sci.* 1993; 20: 17.
9. Filgueiras MG. Prevalência de recém-nascidos portadores de defeitos de fechamento do tubo neural no Hospital de Base do Distrito Federal, 1993/2003. Brasília; s.n.; 2004. 97 p. Tese: Apresentada à Universidade de Brasília. Faculdade de Ciências da Saúde para a obtenção do grau de Mestre.
10. Gaiva MAM. Perfil clínico-epidemiológico de crianças e adolescentes que vivem e convivem com espinha bifida. *Rev. Bras. Crescimento Desenvolvimento Hum.* 2011; 21(1): 99.
11. Hall SA. Characteristics of persons with overactive bladder of presumed neurologic origin: results from a community-based study. *J Urol* 2011; 185(4S): e604
12. Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis and expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444.
13. Lima H. Hiperplasia prostática benigna: epidemiologia, patologia, fisiopatologia, quadro clínico e diagnóstico. In: NARDI, AC. et al. *Urologia Brasil*. 1 ed. São Paulo: PlanMark, 2013. p 736.
14. Manack A. Epidemiology of Neurogenic Bladder Patients in a US Claims Database. *J Urol* 2009; 181(4): 160.
15. Markham DE. Cauda equine syndrome: diagnosis, delay and litigation risk. *Curr Orthop*. 2004; 18:58.
16. Nickell K. Peripheral neuropathy and peripheral nerve injury, *Urol Clin N Am*. 1996; 23:3, 491.
17. Paz AC. Traumatic injury to the spinal cord. Prevalence in Brazilian hospitals. *Paraplegia* 1992; 30(9):636.
18. Sadovnick AD. Epidemiology of multiple sclerosis: a critical overview. *Can J Neurol. Sci.* 1993; 20: 17.
19. Salem A. Lower Urinary Tract Dysfunction Among Adult Women with Diabetic Mellitus. *J Urol* 2013; 189 (4s): 804.
20. Santos RA. Estudo clínico e epidemiológico de pacientes com traumatismo raquimedular. *Fisiot. Bras.* 2013; 14(3): 215.
21. Santos RB. Efeito da fortificação com ácido fólico na redução dos defeitos do tubo neural. *Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro*, 2007; 23(1):17.2002; 42: 323.
22. Verhamme KM. Incidence and prevalence of symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in primary care – the triumph Project. *Eur Urol* 2002; 42(4): 323.
23. Wirdefeldt K. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease a review of the evidence. *Europ J Epidem, Europa* 2011; 26(1), 1.



2) FISILOGIA DO TRATO URINÁRIO INFERIOR

Autores: Geraldo de Aguiar Cavalcanti, Naoki Yoshimura

Introdução

Os processos de armazenamento de urina e de micção são controlados por complexos circuitos neurais cerebrais e medulares, que coordenam a atividade da musculatura lisa vesical (detrusor) e de fibras musculares lisas e estriadas da uretra. Esses circuitos alternam a função do trato urinário inferior (TUI) entre dois modos de operação: armazenamento e esvaziamento de urina. Devido a essa complexa influência do sistema nervoso no controle voluntário da micção, virtualmente qualquer distúrbio neurológico pode interferir na função do TUI⁽¹⁾. Este capítulo tem como objetivo revisar as funções do detrusor, do complexo esfinteriano e da inter-relação entre essas estruturas.

Anatomia do trato urinário inferior

A bexiga pode ser dividida em duas partes: um corpo situado acima dos orifícios ureterais e uma base constituída pelo trígono e colo vesical (Figura 1). As duas porções são diferentes, mas anatomicamente contínuas e funcionalmente integradas em relação à neuromorfologia e neurofarmacologia.

O entendimento da fisiologia da micção e da continência urinária requer conhecimentos sobre a anatomia do trato urinário inferior, os centros e conexões neurais envolvidos em seu controle e as propriedades contráteis do músculo liso e estriado. As fibras musculares lisas do detrusor são adaptadas aos processos de armazenamento e eliminação periódica de urina. O enchimento fisiológico da bexiga se dá sob baixas pressões intravesicais, característica essa extremamente importante e diretamente relacionada ao conceito de complacência vesical.



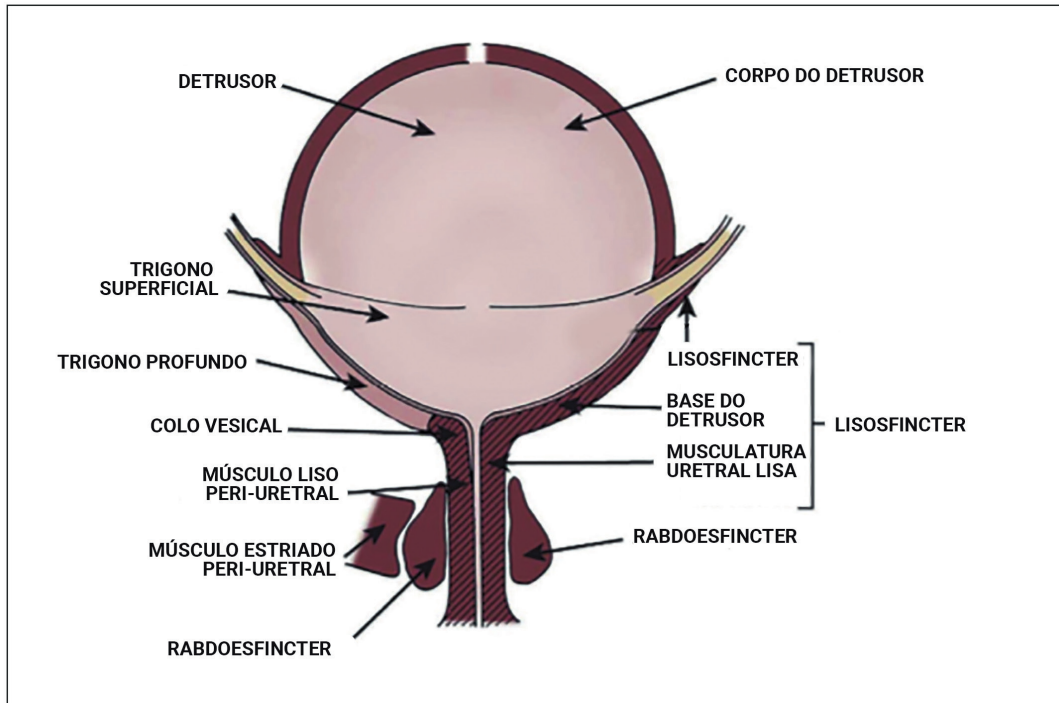


Figura 1: Anatomia da bexiga e uretra proximal [Reprodução de de Groat et al, 2015(6)].

Controle neural do trato urinário inferior

O TUI é inervado por três conjuntos de nervos periféricos, envolvendo os sistemas nervosos parassimpático, simpático e somático. Os nervos parassimpáticos pélvicos surgem no nível sacral (S2-S4) da medula espinhal e têm como função a contração detrusora e o relaxamento uretral. Os nervos simpáticos toracolombares que emergem da medula espinhal entre T10 e L2 são responsáveis por inibição do detrusor e estimulação do colo vesical e da uretra proximal. O esfíncter uretral externo recebe inervação somática através dos nervos pudendos também originários dos segmentos sacrais S2 a S4.

Inervação eferente periférica

Os axônios eferentes do sistema nervoso autonômico cursam pelos nervos pélvicos (parassimpático sacral), nervos hipogástricos e tronco simpático. Os axônios pré-ganglionares que transportam informações da medula espinhal para a bexiga e uretra fazem sinapse com células ganglionares autonômicas amplamente distribuídas no sistema nervoso periférico, incluindo: (1) o plexo pélvico; (2) gânglios simpáticos pré-vertebrais; (3) gânglios da cadeia simpática paravertebral (tronco simpático); e (4) gânglios na superfície serosa e na parede vesical (gânglios intramurais). Os músculos estriados do esfíncter uretral externo e do assoalho pélvico (levantador do ânus) são diretamente inervados pelos axônios originados dos motoneurônios da medula espinhal que constituem os nervos pudendos e outro conjunto de nervos somáticos inervando o assoalho pélvico (nervos levantadores), respectivamente⁽⁶⁾.

A transmissão excitatória parassimpática na bexiga é mediada pela acetilcolina que atua nos receptores muscarínicos (Figura 3B)⁽⁵⁾. Os subtipos de receptores muscarínicos M2 e M3 estão presentes no músculo liso da bexiga. Contudo, a utilização de antagonistas seletivos de





subtipos de receptores muscarínicos em ratos revelou que o subtipo M3 é o principal receptor envolvido na transmissão excitatória (Figura 3). A ativação dos receptores M3 desencadeia a liberação de cálcio intracelular, enquanto a ativação dos receptores M2 inibe a adenilato-cicla-se⁽⁵⁾. Estes últimos contribuem para as contrações da bexiga através da supressão dos mecanismos inibidores simpáticos, estes mediados pelos receptores beta-3 adrenérgicos (Figura 2).

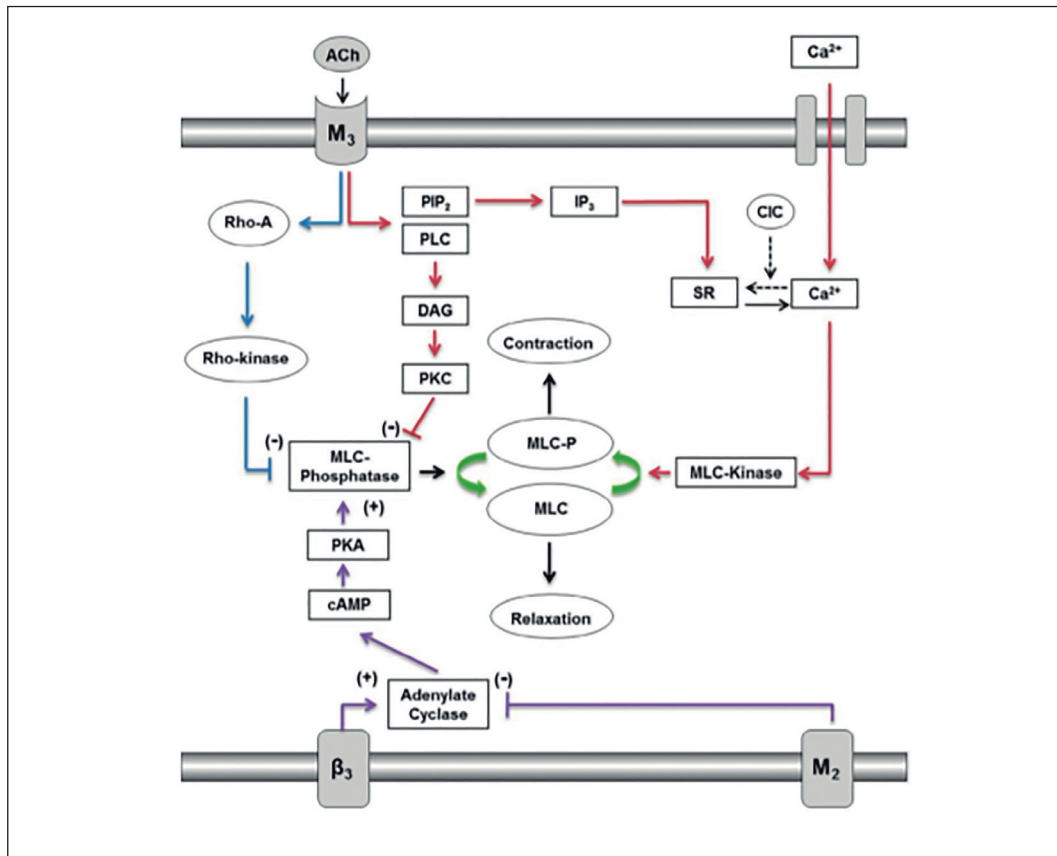


Figura 2: Ativação do detrusor mediado pelo receptor muscarínico M3. O influxo de cálcio e a ativação do sistema Rho-quinase são as principais vias para ativação do sistema contrátil no detrusor. Mecanismos intracelulares envolvidos na ativação e relaxamento das contrações do detrusor via receptores muscarínicos M2 e M3 e receptores beta-3 adrenérgicos, respectivamente, estão demonstrados. ACh, acetilcolina; PLC, fosfolipase C; DAG, diacilglicerol; PKC, proteína-quinase C; PKA, proteína-quinase A; MLC, cadeia leve de miosina; IP3 inositol trisfosfato; PIP2, fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato; SR, retículo sarcoplasmático; CIC, liberação de cálcio induzida pelo cálcio. Tanto a liberação de Ca intracelular como o influxo de cálcio contribuem para a atividade contrátil. A ativação dos receptores muscarínicos M2 inibe a adenilato-cicla-se e reduz o relaxamento mediado pelo receptor β 3-adrenérgico [Reprodução de de Groat et al, 2015⁽⁶⁾].

A via parassimpática colinérgica não é a única responsável pela contração detrusora, e dados experimentais comprovaram a existência de vias não colinérgicas, resistentes à atropina e a outros bloqueadores muscarínicos. O ATP é o transmissor excitatório envolvido nessas contrações não colinérgicas⁽⁵⁾. A ATP excita o músculo liso da bexiga, atuando sobre os receptores purinérgicos. Essa via não colinérgica, ou purinérgica, não desempenha um papel excitatório importante na bexiga humana normal, mas parece estar envolvida em pacientes com condições patológicas tais como hiperatividade do detrusor, obstrução crônica infravesical ou cistite intersticial. A inervação parassimpática na uretra induz a relaxamento durante a micção⁽⁵⁾.





As vias neurais simpáticas emergem dos segmentos espinhais T11-L2 fazem sinapse com neurônios pós-ganglionares localizados na cadeia simpática, gânglios pré-vertebrais no plexo hipogástrico e pélvico superior (Figura 3A) e também com neurônios adrenérgicos localizados na bexiga e na uretra. Os nervos pós-ganglionares simpáticos que liberam norepinefrina têm função excitatória para o músculo liso da uretra e colo vesical e uma função inibitória para o músculo liso no corpo da bexiga^(3,5). Os receptores alfa-adrenérgicos estão concentrados na base da bexiga e na uretra proximal, enquanto os receptores beta-adrenérgicos são mais proeminentes no corpo da bexiga (Figura 3B)⁽⁶⁾. Essas observações são consistentes com estudos farmacológicos que mostram que a estimulação do nervo simpático ou catecolaminas exógenas produzem a inibição mediada pelo receptor beta-adrenérgico do corpo e a contração mediada pelo receptor alfa-adrenérgico da base da bexiga e da uretra. Estudos moleculares e fisiológicos demonstraram que os receptores beta-3 adrenérgicos provocam inibição e que os receptores alfa-1 adrenérgicos provocam contrações na bexiga humana⁽⁵⁾. O subtipo de receptor adrenérgico alfa-1A é mais proeminente na bexiga normal, mas o subtipo alfa-1D apresenta função anormal na de pacientes com obstrução infravesical, levantando a possibilidade de que mecanismos excitatórios em receptores alfa-1 adrenérgico possam contribuir também para o aparecimento de sintomas do TUI relacionados ao armazenamento em pacientes com hiperplasia prostática benigna⁽⁵⁾.

As vias eferentes somáticas para o esfíncter externo da uretra são transportadas no nervo pudendo das células do corno anterior no terceiro e quarto segmentos sacrais da medula espinhal humana (núcleo de Onuf).

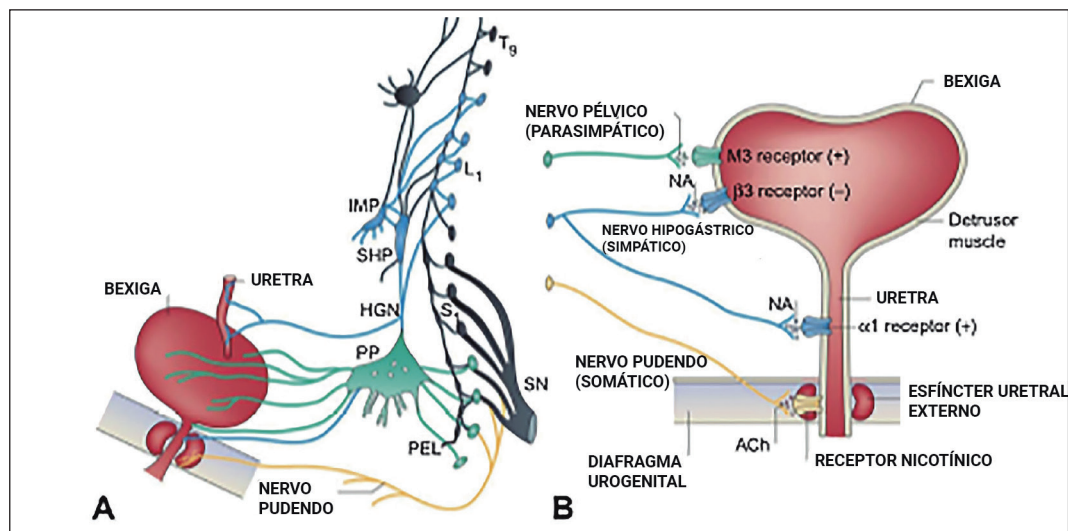


Figura 3: Vias neurais eferentes do trato urinário inferior. (A) Inervação do trato urinário inferior. Fibras simpáticas (em azul) originam-se nos segmentos medulares T11-L2 da medula espinhal e seguem pelo plexo mesentérico inferior (IMP) e nervo hipogástrico (HGN) ou através do tronco simpático para constituir também o nervo pélvico, na base da bexiga e uretra. Fibras ganglionares parassimpáticas (em verde) surgem dos segmentos espinhais S2-S4 e seguem pelas raízes sacrais e nervos pélvicos (PEL) para os gânglios no plexo pélvico (PP) e na parede vesical, onde o suprimento neural parassimpático para a bexiga surge. Nervos motores somáticos (em amarelo) que suprem o músculo estriado do esfíncter externo da uretra surgem dos motoneurônios de S2-S4 (núcleo de Onuf) e seguem pelo nervo pudendo. (B) Mecanismo dos neurotransmissores e vias eferentes que regulam o trato urinário inferior. Axônios pós-ganglionares parassimpáticos no nervo pélvico liberam acetilcolina (ACh), que produz uma contração vesical pela estimulação dos receptores muscarínicos M3 na musculatura lisa detrusora. Neurônios pós-ganglionares simpáticos liberam noradrenalina (NA), que ativa receptores beta-3 adrenérgicos, para relaxar a musculatura lisa vesical, e receptores alfa-1 adrenérgicos, para contrair a musculatura lisa uretral. Axônios somáticos no nervo pudendo também liberam ACh, que produz contração do esfíncter externo da uretra pela ativação dos receptores colinérgicos nicotínicos. Nervos pós-ganglionares parassimpáticos também liberam ATP, que excita o músculo liso vesical, e NO, que relaxa o músculo liso uretral (não mostrado). L1, a primeira raiz lombar; S1, a primeira raiz sacral; SHP, plexo hipogástrico superior; SN, nervo ciático; T9, nona raiz torácica. [Reprodução de Fowler et al., 2008⁽¹⁵⁾].





Inervação aferente

Os axônios aferentes nos nervos pélvicos, hipogástricos, pudendos e levantadores transmitem informações do TUI e do assoalho pélvico para neurônios de segunda ordem na medula espinhal⁽⁹⁾. As aferências do nervo pélvico que inervam a bexiga e a uretra originam-se nos gânglios da raiz dorsal lombossacra (DRG) e são divididas em dois tipos: fibras mielínicas de pequeno diâmetro (A-delta) e fibras amielínicas (fibras-C). Os nervos pudendos e levantadores também contêm fibras aferentes mielínicas de maior diâmetro. As fibras aferentes A-beta que terminam na pele estão presentes no nervo pudendo e os aferentes A-alfa que inervam os feixes musculares dos levantadores do ânus⁽¹⁰⁾.

As fibras sensoriais aferentes dos mecanorreceptores A-delta identificados no nervo pélvico ou nas raízes dorsais sacrais do gato respondem tanto à distensão passiva quanto à contração ativa da bexiga, o que mostra que respondem a receptores de tensão (sensibilidade proprioceptiva) que são estimulados em série. Esses neurônios aferentes são silenciosos quando a bexiga está vazia, mas durante o seu enchimento ocorre um recrutamento progressivo de mecanorreceptores com diferentes limiares. Os impulsos aferentes que vão gerar o reflexo miccional normal são, portanto, carregados por fibras mielinizadas do tipo A-delta.

Em contraste com os neurônios aferentes vesicais A-delta, sensíveis a estímulo mecânico de baixo limiar, as fibras aferentes tipo-C em gatos são geralmente mecanoinsensíveis (fibras tipo-C silenciosas). Essas fibras sensoriais mais primitivas são nociceptivas e respondem a estímulos químicos ou relacionados ao frio. Após a exposição a esses estímulos, as fibras aferentes antes silenciosas tornam-se mecanorreceptivas e, conseqüentemente, a sensibilidade da bexiga à distensão também aumenta. Como a Capsaicina, uma neurotoxina da fibra-C aferente, não bloqueia os reflexos de micção normal em gatos e ratos, acredita-se que essas fibras não sejam essenciais para a micção normal. Por outro lado, a sua eficácia na redução da hiperatividade detrusora induzida por estímulos nocivos revela que as fibras-C desempenham um papel importante na disfunção do TUI em condições patológicas⁽⁹⁾.

Circuitos neurais reflexos para o controle da micção

Alguns grupamentos neuronais no cérebro estão envolvidos no controle dos reflexos de armazenamento e esvaziamento vesicais. O centro pontino da micção (PMC), o centro da região periaquedutal cinzenta (PAG), o núcleo da rafe medular, que contém neurônios serotoninérgicos (assim como o *locus coeruleus*) situados no assoalho do quarto ventrículo, e o grupo de células A5, que contém neurônios noradrenérgicos (Figura 4). Regiões rostrais do hipotálamo, tálamo dorsal, córtex motor primário e secundário e córtex entorrinal e piriforme também parecem exercer influências no controle miccional segundo estudos experimentais. No gato, o rastreamento do vírus PRV a partir da bexiga urinária ou esfínter externo da uretra identificou um aglomerado de neurônios que se estendem do PMC para a formação reticular pontina⁽¹¹⁾.

Nos seres humanos, os tratos descendentes responsáveis pelo controle consciente da micção e coordenação da função vesical estão localizados nas colunas laterais, em estreita associação com a via sensorial ascendente, ao longo de toda a extensão da medula espinhal.

Essas múltiplas vias reflexas organizadas no cérebro e medula espinhal modulam a coordenação entre a bexiga e a uretra. As vias centrais que controlam a função do TUI são organizadas como simples circuitos do tipo liga-desliga (*on-off*), que mantêm uma relação recíproca entre bexiga e mecanismo esfinteriano uretral. Alguns reflexos promovem o armazenamento de urina, enquanto outros facilitam a micção:



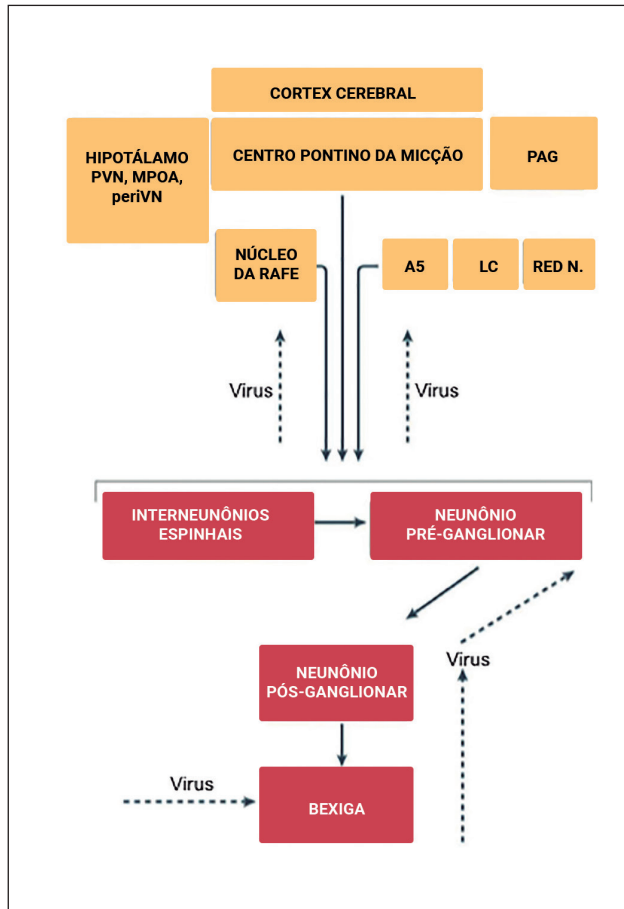


Figura 4: Conexões entre a medula espinhal lombossacra e as áreas cerebrais envolvidas no controle da bexiga. Essas vias centrais podem ser visualizadas em ratos utilizando-se o traçado de vírus transneuronal. A injeção do vírus da pseudorriniva na parede da bexiga urinária leva ao transporte retrógrado do vírus e à infecção sequencial de neurônios pós-ganglionares, neurônios pré-ganglionares, interneurônios espinhais e, então, a diversos circuitos neurais supraespinhais que estão ligados por sinapse aos neurônios e interneurônios espinhais pré-ganglionares. Os sítios supraespinhais marcados pelo transporte do vírus incluem o centro pontino da micção (núcleo de Barrington), o córtex cerebral, o núcleo paraventricular (PVN), a área mediana pré-óptica (MPOA), o núcleo periventricular (PeriVN) do hipotálamo, o periaqueduto cinza (PAG), o locus coeruleus (LC) e subcoeruleus, o núcleo vermelho, os núcleos da rafe e o grupo de células noradrenérgicas A5 [Reprodução de Fowler et al., 2008⁽¹⁵⁾].

A fase de armazenamento da bexiga:

- A acomodação vesical a volumes crescentes de urina é primariamente um fenômeno passivo, dependente das propriedades intrínsecas do músculo liso e estroma da bexiga, bem como da quiescência da via eferente parassimpática. O reflexo autonômico simpático também contribui com um feedback negativo ao mecanismo de armazenamento de urina, promovendo o fechamento do meato uretral interno e a inibição das contrações mediadas pelas vias neurais da bexiga durante o seu enchimento. A atividade simpática é provocada pela ação reflexa espinhal intersegmentar sacrolombar que é desencadeada pela atividade aferente vesical nos nervos pélvicos (Figura 5). Esse reflexo é inibido quando a pressão vesical eleva acima do limiar para desencadear a micção. Essa resposta inibitória durante a micção é abolida pela transecção da medula espinhal ao nível torácico inferior, indicando que tem origem supraespinhal, possivelmente o PMC. Dessa forma, o reflexo vesicossimpático permite que a bexiga acomode volumes maiores durante o enchimento e é “desligado” durante a micção para que ocorra seu esvaziamento completo.
- Durante o enchimento vesical, a atividade eletromiográfica do esfíncter externo da uretra também aumenta, refletindo um aumento na resistência uretral que contribui para a manutenção da continência urinária. A contração do esfíncter externo da uretra ainda induz estímulos em axônios aferentes no nervo podendo que, por sua vez, ativam interneurônios inibitórios na medula espinhal que



suprimem a atividade reflexa da bexiga⁽¹²⁾. Assim, uma via reflexa bexiga-esfíncter-bexiga representa um segundo mecanismo de feedback negativo na medula espinhal que promove a continência urinária. A ativação de aferências no nervo pudendo, algumas das quais muito provavelmente inervam o esfíncter externo da uretra, também desencadeia contrações reflexas do esfíncter e contribui para a continência (reflexo de guarda)⁽¹⁰⁾. Durante a micção, o disparo de motoneurônios do esfíncter e esse feedback negativo são inibidos. Essa inibição é também dependente, em parte, dos mecanismos supraespinhais.

A fase de esvaziamento da bexiga:

- O desencadeamento do processo de micção pode ser involuntário (reflexo) ou voluntário. O primeiro é facilmente demonstrado no lactente humano ou em pacientes com bexiga neuropática, quando a tensão da parede vesical devido ao aumento do volume de urina excede o limiar de micção. Neste ponto, os disparos progressivos sensoriais dos receptores de tensão na parede invertem o padrão de repouso eferente, produzindo ativação nas vias parassimpáticas sacrais e inibição das vias simpática e somática.
- A fase de micção consiste em um relaxamento inicial do esfíncter uretral seguido em poucos segundos por uma contração detrusora, levando a um aumento da pressão vesical e promoção de fluxo urinário. O relaxamento do músculo liso uretral durante a micção é mediado pela ativação de uma via parassimpática para a uretra, que desencadeia a liberação de NO, e pela remoção de estímulos excitatórios para a uretra. Reflexos secundários provocados pelo fluxo de urina através da uretra facilitam o esvaziamento da bexiga. Esses reflexos requerem a ação integrativa dos centros neurais em vários níveis do neuroeixo⁽¹⁾. Barrington⁽¹³⁾ identificou dois componentes uretrais facilitadores do reflexo de micção que promovem o esvaziamento completo da bexiga. Um componente foi ativado por uma via aferente somática no nervo pudendo e produziu facilitação por um mecanismo supraespinhal envolvendo o PMC (Figura 5).
- Estudos farmacológicos mostram que os circuitos localizados no PMC e no PAG permitem que a via reflexa da micção espino-bulbo-espinhal funcione como um interruptor, estando em um modo completamente desligado (armazenamento) ou ligado (esvaziamento). Uma vez que a modulação farmacológica dos circuitos do PAG altera claramente o limiar do volume vesical, parece razoável concluir que os circuitos que comunicam o PAG com o PMC também regulam o ponto de ajuste para desencadear a micção.
- O outro componente descrito por Barrington representa um mecanismo reflexo espinhal excitatório para a bexiga e que é ativado por axônios sensoriais viscerais do nervo pélvico com a presença de urina na luz uretral. Essa pode ser uma explicação para justificar a presença concomitante de incontinência urinária de esforço e de urgência em mulheres.
- Estudos de imagem cerebral tanto em seres humanos quanto em modelos animais têm focado as áreas envolvidas no controle da micção⁽¹⁴⁾. Durante o armazenamento da urina ocorre ativação no PAG, tálamo, ínsula, córtex pré-frontal, porção anterior do giro do cíngulo, ponte, medula e área motora suplementar. Esses resultados são consistentes com a noção de que o PAG recebe informações sobre a plenitude da bexiga e, em seguida, retransmite essa informação (possivelmente através do tálamo) para outras áreas do cérebro envolvidas no controle do armazenamento de urina. A ínsula, na qual



sensações viscerais normais como desejo de urinar tomam consciência, é considerada um centro-chave para o processamento das informações sensoriais da bexiga. Durante a micção ocorre ativação no córtex pré-frontal, ínsula, hipotálamo, PAG e PMC.

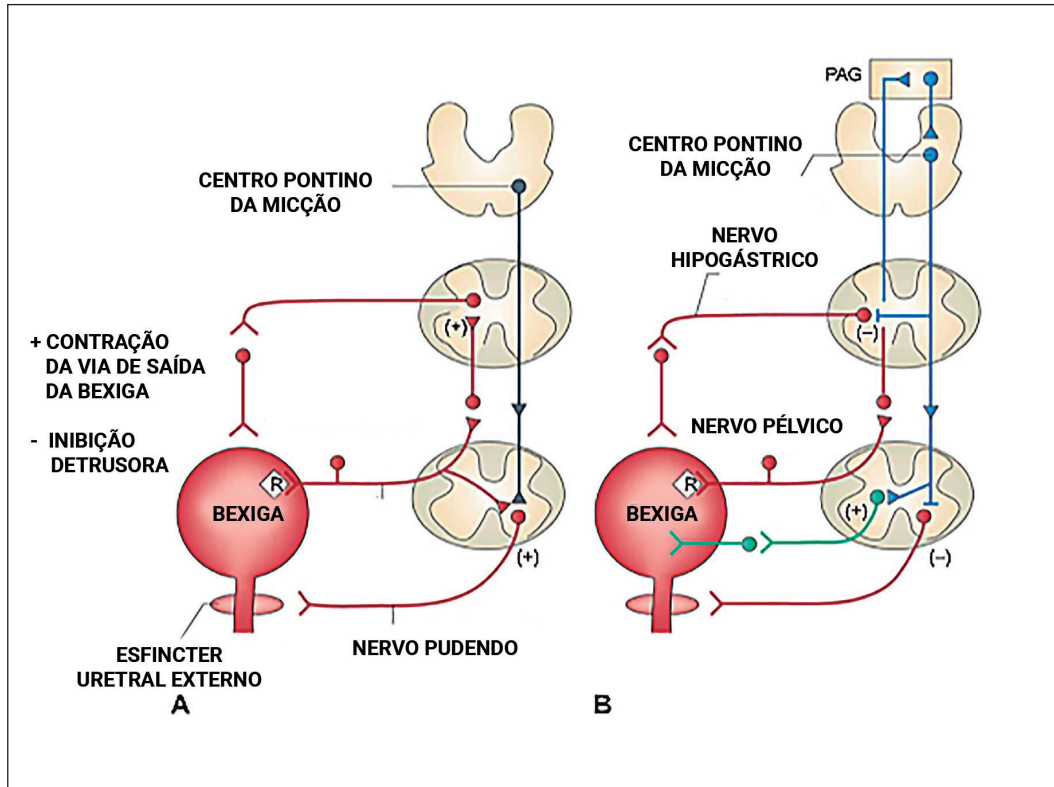


Figura 5: Circuitos neurais que controlam a continência e micção. (A) Reflexos de armazenamento de urina. Durante o enchimento vesical, a distensão da parede produz baixo nível de disparos aferentes. Por sua vez, há um aumento da atividade simpática para a base da bexiga e uretra e da atividade somática pudenda para o esfíncter externo da uretra. Essas respostas ocorrem através de vias reflexas espinais e representam reflexos de guarda, que promovem a continência. A atividade simpática também inibe a contração do músculo detrusor e modula a neurotransmissão nos gânglios pós-ganglionares do plexo pélvico e parede vesical. Área na região rostral da ponte (centro de armazenamento pontino) pode aumentar a atividade estriada do esfíncter uretral. (B) Reflexos de micção. Durante a eliminação da urina, o aumento do disparo aferente da bexiga ativa as vias de reflexo espino-bulbo-espinal (mostradas em azul), levando a informação ao PMC. Este, por sua vez, estimula a via autonômica parassimpática para a bexiga e para o músculo liso uretral (mostrado em verde) e inibe a atividade simpática e pudenda para o esfíncter externo da uretra (mostrada em vermelho). A aferência ascendente da medula espinal também pode ativar neurônios no PAG antes de alcançar o PMC. R, receptores em terminais neurais aferentes [Reprodução de Fowler et al., 2008⁽¹⁵⁾].

Conclusões

As funções do trato urinário inferior para armazenamento e esvaziamento periódico de urina são reguladas por um complexo sistema de controle neural que funciona como um circuito liga-desliga, mantendo uma relação de reciprocidade entre a bexiga e o mecanismo esfinteriano uretral. Esse circuito é modulado por vários sistemas de neurotransmissores e é, portanto, sensível a uma variedade de drogas e doenças neurológicas. Pesquisas adicionais são necessárias, particularmente em seres humanos, usando técnicas de imagem cerebral, para identificar as vias cerebrais que exercem controle voluntário sobre os circuitos primitivos do reflexo miccional no tronco encefálico e na medula espinal.





Referências

1. Yoshimura N, Chancellor M. *Physiology and pharmacology of the bladder and urethra. In: Campbell-Walsh Urology. Wein A, Kavoussi, Novick, Partin, Peters (Eds). 10th Edition, pp. 1786-1833, 2012.*
2. Tanagho EA. *The ureterovesical junction: Anatomy and physiology. In: G Chishold, D Williams (Eds.), Scientific Foundations of Urology. Year Book Medical, Chicago, pp. 295-404, 1982.*
3. DeLancey JO, Gosling J, Creed KE et al. *Gross Anatomy and Cell Biology of the Lower Urinary Tract. In: 2nd International Consultation on Incontinence, World Health Organization, Plymouth, UK, pp. 17-82, 2002.*
4. Brading AF. *A myogenic basis for the overactive bladder. Urology 50: 57-67, 1997.*
5. Andersson KE, Wein AJ. *Pharmacology of the lower urinary tract: basis for current and future treatments of urinary incontinence. Pharmacol Rev 56: 581-631, 2004.*
6. de Groat W, Yoshimura N. *Anatomy and physiology of the lower urinary tract. In: Handbook of Clinical Neurology, Vol. 130 (3rd series) Neurology of Sexual and Bladder Disorders. Vodusek DB and Boller F. (Eds). Elsevier. pp 61-108, 2015.*
7. Fry CH, Chacko S, de Wachter S et al. *Cell Biology. In: P Abrams, L Cardozo, S Khoury, Wein A (Eds.), Incontinence, Health Publications, Plymouth, UK, pp. 109-178, 2013.*
8. Birder L, Andersson KE. *Urothelial signaling. Physiol Rev 93: 653-680, 2013.*
9. de Groat WC, Griffiths D, Yoshimura N. *Neural control of the lower urinary tract. Compr Physiol 5: 327-396, 2015.*
10. Thor KB, de Groat WC. *Neural control of the female urethral and anal rhabdosphincters and pelvic floor muscles. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 299: R416-R438, 2010.*
11. de Groat WC, Araki I, Vizzard MA et al. *Developmental and injury induced plasticity in the micturition reflex pathway. Behav Brain Res 92: 127-140, 1998.*
12. de Groat WC, Fraser MO, Yoshiyama M et al. *Neural control of the urethra. Scand J Urol Nephrol Suppl: 35-43, 2001.*
13. Barrington FJF. *The localization of the paths subserving micturition in the spinal cord of the cat. Brain 56: 126-148, 1933.*
14. Griffiths DJ, Fowler CJ. *The micturition switch and its forebrain influences. Acta Physiol (Oxf) 207: 93-109, 2013.*
15. Fowler CJ, Griffiths D, de Groat WC. *The neural control of micturition. Nat Rev Neurosci 9: 453-466, 2008.*



3) FISIOPATOLOGIA DAS DISFUNÇÕES NEUROGÊNICAS DO TRATO URINÁRIO INFERIOR E CORRELAÇÃO TOPOGRÁFICA DAS LESÕES NEUROLÓGICAS

Autores: Cristiano Mendes Gomes, Naoki Yoshimura



Traumas e doenças do sistema nervoso central (SNC) são causas frequentes de disfunções neurológicas do trato urinário inferior (DNTUI), que podem pôr em risco o trato urinário, assim como ter um impacto negativo na qualidade de vida. Complicações como incontinência urinária, infecções do trato urinário, hidronefrose e mesmo insuficiência renal podem ser conseqüentes a DNTUI. A avaliação e o tratamento dos pacientes com DNTUI requerem uma compreensão da neurofisiologia do trato urinário inferior, assim como das alterações fisiopatológicas que podem ocorrer devido a diversas doenças neurológicas.

Função normal vesicoesfincteriana – Neurofisiologia

O trato urinário inferior inclui diferentes órgãos e estruturas que funcionam associadamente para promover o enchimento da bexiga sob baixa pressão, com continência urinária adequada e esvaziamento voluntário completo e periódico sob baixa pressão. O ciclo miccional pode ser dividido em duas fases: (a) enchimento da bexiga/armazenamento; e (b) esvaziamento da bexiga/micção. Para que essas fases ocorram adequadamente, é necessário que o músculo liso da bexiga (detrusor) se mantenha relaxado e o esfíncter





uretral aumente sua atividade durante o enchimento (armazenamento) e que o inverso aconteça durante a fase miccional (esvaziamento)⁽¹⁾. A coordenação da bexiga e do esfíncter uretral envolve uma interação completa entre os sistemas nervosos central, periférico e fatores reguladores locais e a interferência e mediação de diversos neurotransmissores⁽²⁾.

A função da bexiga é coordenada em níveis diferentes do SNC, localizados na medula espinhal, ponte e centros cerebrais mais altos, através de estímulos neurológicos excitatórios e inibitórios que se dirigem aos órgãos do TUI e, a partir de fibras aferentes sensitivas que se originam nesses órgãos, retornam ao SNC. Perifericamente, o TUI é inervado por três tipos de fibras: (1) parassimpáticas; 2) simpáticas; e 3) nervos somáticos. A inervação vesical parassimpática origina-se em neurônios localizados nos segmentos S2 a S4 da medula espinhal intermédio-lateral e acompanha o nervo pélvico para os gânglios localizados no plexo pélvico. Este está localizado lateralmente ao reto e dá origem a fibras parassimpáticas pós-ganglionares que inervam a bexiga. A inervação simpática eferente origina-se na medula espinhal toracolombar (T10-L2) e navega pela cadeia simpática até o plexo hipogástrico superior (plexo pré-aórtico). Sua subdivisão caudal forma o nervo hipogástrico, que contém nervos eferentes pós-ganglionares para a bexiga e a uretra. A inervação do rabdoesfíncter uretral é predominantemente simpática. Ela origina-se no núcleo de Onuf, localizado no corno anterior da medula espinhal sacral (S2-S4), e atinge a uretra através dos nervos pudendos. Existem evidências que demonstram que o esfíncter uretral recebe inervação simpática e parassimpática que se origina nos ramos dos nervos hipogástrico e pélvico, respectivamente. Fibras nervosas aferentes sensitivas acompanham os mesmos nervos e transmitem sinais sensitivos da parede da bexiga e da uretra para o corno dorsal da medula espinhal, onde se conectam a neurônios secundários dirigidos a estruturas do mesencéfalo e do cérebro^(3, 4).

A atividade neurológica dos centros da medula espinhal é controlada por centros supraespinhais localizados no mesencéfalo e cérebro, através de tratos ascendentes e descendentes cefaloespinhais. A micção é coordenada no mesencéfalo, especificamente nas regiões ponto-mesencefálicas, conhecidas como centro pontinho da micção (CPM), que age como um centro controlador dos motoneurônios vesicais. Sob circunstâncias normais, a micção depende de um reflexo medula-bulbo-medula ativado pelo CPM^(3, 4). O CPM está sob o controle de regiões mais altas do cérebro, incluindo a substância cinza periaquedutal (SCP), córtex cerebral, cerebelo, gânglios da base, tálamo, e hipotálamo, na maioria inibitórios⁽³⁻⁶⁾.

Em resumo, o ciclo normal da micção pode ser descrito como se segue: 1) Enchimento: a distensão progressiva da bexiga é acompanhada por reflexos simpáticos espinhais que facilitam o enchimento vesical, através do nervo hipogástrico, e que são mediados pelo estímulo de receptores alfa-1-adrenérgicos no músculo liso do colo vesical e receptores beta-3 localizados no corpo vesical. A distensão vesical também promove a liberação de neurotransmissores pelo urotélio, que podem influenciar a contratilidade vesical, tais como acetilcolina, óxido nítrico, adenosina trifosfato, prostaglandinas e outros peptídeos. O CPM e centros cerebrais superiores continuamente controlam o enchimento vesical e mantêm uma influência inibitória sobre o centro espinhal sacral parassimpático, enquanto gradualmente aumentam a ativação do esfíncter uretral; 2) Micção: conforme a distensão vesical atinge um ponto crítico, e na presença de desejo voluntário de urinar, o CPM inibe a atividade eferente do rabdoesfíncter e também a atividade espinhal simpática, ao mesmo tempo em que ativa as vias parassimpáticas eferentes, resultando na contração maciça do músculo liso vesical e relaxamento do colo vesical⁽²⁾. O ciclo miccional normal apresenta esses dois modos e continuamente alternam a inibição do reflexo miccional e a ativação dos reflexos de armazenamento, e a inibição dos reflexos de armazenamento e a ativação do reflexo miccional^(2, 5).





Fisiopatologia da disfunção neurogênica do trato urinário inferior

O conhecimento da neuroanatomia e neurofisiologia envolvidas no controle do ciclo normal da micção pode auxiliar a previsão do tipo de alteração do trato urinário inferior que pode surgir a partir de lesões do sistema nervoso⁽¹⁾. Nesse contexto, a localização das estruturas afetadas pela doença ou lesão neurológica e a função fisiológica das áreas afetadas são críticas. Na classificação esquemática que se segue, a disfunção vesicoesfincteriana associada a lesões em diferentes níveis do sistema nervoso tem como base a lesão neurológica completa após uma fase inicial de choque medular ou cerebral, após lesões da medula espinhal ou após acidentes cerebrovasculares:

- (1) Lesões neurológicas acima do mesencéfalo: geralmente resultam em contrações involuntárias do detrusor, com função vesicoesfincteriana coordenada (Figura 1). A sensação vesical geralmente está preservada. Embora incomum, a abolição do reflexo do detrusor pode ocorrer nesses casos tanto na fase inicial como permanecer como uma disfunção permanente. LUTS (sintomas do trato urinário inferior) podem incluir frequência urinária aumentada, urgência, incontinência de urgência e noctúria. A deterioração do trato urinário superior é rara. As causas mais frequentes de lesão neurológica desta categoria são os acidentes cerebrovasculares, a doença de Parkinson, atrofia múltipla de sistemas, demências e tumores cerebrais^(1,7,8). (vide capítulos específicos)
- (2) Lesões da medula espinhal suprassacral: geralmente resultam em contrações involuntárias do detrusor com função esfíncteriana descoordenada (dissinérgica) e diminuição ou abolição da sensação vesical. Em lesões abaixo do nível T6, a função do esfíncter liso geralmente é sinérgica, com dissinergia do esfíncter estriado. Nas lesões acima desse nível, ambos os esfíncteres são dissinérgicos (Figura 2). As principais causas neurológicas a esse nível são as lesões traumáticas da medula espinhal, esclerose múltipla, mielodisplasia toracolombar (mielomeningocele) e mielite de etiologias diversas^(7,9-11). Nesses pacientes, os LUTS geralmente incluem sintomas de armazenamento e da micção. A pressão aumentada da bexiga põe em risco significativo o trato urinário superior e a própria bexiga, especialmente quando há associação com níveis elevados de resíduo pós-miccional. Essas doenças predispõem a infecções do trato urinário e deterioração progressiva da bexiga e do trato superior, e podem evoluir para insuficiência renal funcional.
- (3) Lesões da medula espinhal abaixo de S2: geralmente resultam em acontratilidade neurogênica do detrusor, já que o centro parassimpático da micção está lesado. Pode haver diminuição da complacência vesical como resultado de elevação do tônus da musculatura e fibrose da parede da bexiga. A sensação vesical geralmente está prejudicada. A função do esfíncter uretral pode ser afetada de várias maneiras. O esfíncter estriado mantém um resquício de tônus residual mas sem controle voluntário. Pode haver incontinência urinária de esforço devido à deficiência esfíncteriana (Figura 3). LUTS incluem sintomas como fluxo diminuído, micção sob Valsalva, fluxo interrompido e sintomas de armazenamento, como incontinência urinária de esforço. Pode haver também incontinência por transbordamento. As condições neurológicas mais comumente associadas a lesões a esse nível incluem danos à medula espinhal (discopatia, lesão traumática, mielodisplasia lombossacral (mielomeningocele) e malformações sacrais^(1,12,13).



- (4) Lesões dos nervos periféricos: geralmente se comportam de maneira semelhante àquelas que afetam a medula espinhal sacral e infrassacral (cone medular), incluindo abolição do reflexo do detrusor, possível diminuição da complacência e disfunção esfinteriana. Causas comuns incluem trauma pélvico extenso e cirurgias pélvicas radicais.

É importante ressaltar que os padrões disfuncionais vesicoesfincterianos acima mencionados são controlados por inúmeros fatores, e não apenas pelo nível neurológico da lesão. Incluem-se nesses fatores a severidade da lesão (completa vs. incompleta), etiologia (destrutiva vs. irritativa/reversível), lesões neurológicas prévias ou concomitantes, doenças urológicas concomitantes (hiperplasia prostática benigna ou prolapso vaginal severo) e a progressão da DNTUI. Desse modo, não é possível prever precisamente o padrão de comportamento vesicoesfincteriano baseado exclusivamente no nível da lesão neurológica^(1,13,14).



Referências

1. Wein AJ, R. R. Neuromuscular dysfunction of the lower urinary tract. In: Wein A, editor. *Campbell-Walsh Urology*. 3. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012. p. 1909-46.
2. Yoshimura NC, M. B. Physiology and pharmacology of the bladder and urethra. In: Wein A, editor. *Campbell-Walsh Urology*. 3. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012. p. 1786-833.
3. de Groat WC. Integrative control of the lower urinary tract: preclinical perspective. *Br J Pharmacol*. 2006;147 Suppl 2:S25-S40.
4. Yoshimura N, de Groat WC. Neural control of the lower urinary tract. *Int J Urol*. 1997;4(2):111-25.
5. Beckel JM, Holstege G. Neurophysiology of the lower urinary tract. *Handb Exp Pharmacol*. 2011(202):149-69.
6. de Groat WC, Griffiths D, Yoshimura N. Neural control of the lower urinary tract. *Compr Physiol*. 2015;5(1):327-96.
7. Wein AJ, Rovner ES. Adult voiding dysfunction secondary to neurologic disease or injury. *AUA Update Series*. 1999;XVIII(lesson 6):42-7.
8. Sammour ZM, Gomes CM, Barbosa ER, Lopes RI, Sallem FS, Trigo-Rocha FE, et al. Voiding dysfunction in patients with Parkinson's disease: impact of neurological impairment and clinical parameters. *Neurourol Urodyn*. 2009;28(6):510-5.
9. Gomes CM, Trigo-Rocha F, Arap MA, Gabriel AJ, Alaor dF, Arap S. Schistosomal myelopathy: urologic manifestations and urodynamic findings. *Urology*. 2002;59(2):195-200.
10. de Carvalho FL, Gomes CM, Apostolos-Pereira SL, Bessa J, Jr., Pinheiro M, Marchiori PE, et al. Voiding dysfunction in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurourol Urodyn*. 2016;35(1):39-43.
11. Sacomani CA, Trigo-Rocha FE, Gomes CM, Greve JA, Barros TE, Arap S. Effect of the trauma mechanism on the bladder-sphincteric behavior after spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2003;41(1):12-5.
12. Kaplan SA, Chancellor MB, Blaivas JG. Bladder and sphincter behavior in patients with spinal cord lesions. *J Urol*. 1991;146(1):113-7.
13. Gomes CM, Castro Filho JE, Trigo-Rocha FE. Disfunções miccionais neurogênicas. In: Netto NR, Jr, D'Ancona CA, Palma P, editors. *Urologia Prática*. 5 ed. São Paulo: Roca Ltda.; 2008. p. 170-80.
14. Hollabaugh RS, Jr., Steiner MS, Sellers KD, Samm BJ, Dmochowski RR. Neuroanatomy of the pelvis: implications for colonic and rectal resection. *Dis Colon Rectum*. 2000;43(10):1390-7.





4) AVALIAÇÃO INICIAL E TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO EM DISFUNÇÕES NEUROGÊNICAS DO TRATO URINÁRIO INFERIOR (DNTUI)

Autores: Valter José Fernandes Müller, Jorge Moreno-Palacios

Introdução

A disfunção neurogênica do trato urinário inferior (DNTUI) (também conhecida como bexiga neurogênica) refere-se à disfunção da bexiga urinária e do complexo esfinteriano devido a lesões do sistema nervoso central ou periférico. A DNTUI pode ocorrer em uma gama de pacientes que apresentam doenças neurológicas, como lesões da medula espinhal (LM), acidente vascular cerebral (AVC), traumatismo cranioencefálico (TCE), tumor cerebral, mielomeningocele (MMC), paralisia cerebral, esclerose múltipla (EM), doença discal, doença de Parkinson (DP), e outras enfermidades que cursam com neuropatias em longo prazo, como diabetes, anemia perniciosa e *tabes dorsalis*⁽¹⁾.

O padrão de DNTUI depende da extensão, evolução e local da lesão neurológica e pode necessitar de acompanhamento urológico rigoroso, para controle dos sintomas e detecção de fatores de risco para deterioração do trato urinário superior⁽²⁾.

Avaliação diagnóstica

Os sintomas associados à DNTUI dependem do nível, extensão e gravidade das lesões neurológicas. A avaliação clínica desses pacientes inclui uma história detalhada, exame físico sistemático, diário miccional, exames laboratoriais e avaliação urodinâmica (Tabela 1).





CLASSIFICAÇÃO	MÉTODOS	RECOMENDAÇÃO
Avaliação na beira do leito	História; exame físico; diário miccional	Essenciais
	Questionários específicos	Desejáveis
Testes não invasivos	Exame de urina: medida do resíduo urinário pós-miccional; ultrassonografia	Essenciais
	Urofluxometria; exames bioquímicos; cultura de urina; citologia urinária	Desejáveis
Testes invasivos	(Video)urodinâmica; uretrrocistoscopia; estudos neurofisiológicos; cintilografia renal	Necessários em situações específicas

Tabela 1: Avaliação clínica do paciente neurológico com sintomas do trato urinário inferior (Adaptado de Panicker JN)⁽²⁾

Anamnese

A história médica deve incluir os sintomas passados e atuais, assim como alterações:

- no trato urinário: sensibilidade vesical, início da micção (normal, reflexa, manobra de Credè), enurese, modo e tipo da micção (preservada vs. cateterismo);
- na função intestinal: frequência de evacuações, presença de incontinência fecal, desejo evacuatório, padrão evacuatório;
- na função sexual: sintomas genitais ou de disfunção sexual, sensibilidade na área genital. Em homens – ereção, orgasmo, ejaculação; em mulheres – dispareunia, orgasmo;
- na história neurológica pregressa: doença neurológica adquirida ou congênita, estado mental, raciocínio, compreensão e memória, equilíbrio, espasticidade ou disautonomias, mobilidade e função das mãos.

Devem-se revisar cuidadosamente a utilização atual e pregressa de medicações e avaliar possíveis efeitos adversos no trato urinário, bem como eventuais interações de fármacos.

Sinais e sintomas que apontem para condições graves e/ou agudas do trato urinário devem ser pesquisados e, se presentes, devidamente investigados (dor de origem renal, hematúria, infecção urinária, febre).

As consequências urológicas das lesões neurológicas dependem da sua topografia⁽³⁻⁶⁾. Lesões neurológicas suprapontinas, lesões medulares suprassacrais e lesões infrassacrais provocam diferentes padrões de DNTUI. As lesões suprapontinas cursam geralmente com perda da inibição do centro pontino da micção (CPM) e surgimento de contrações detrusoras involuntárias e LUTS de armazenamento (frequência, urgência, noctúria e incontinência de urgência). Neste contexto, que inclui pacientes com distintas





doenças neurológicas (como AVC, doença de Parkinson, trauma cranioencefálico, demências etc.), não há dissinergia detrusor-esfincteriana (DDE) e a sensibilidade vesical encontra-se geralmente preservada. Lesões da medula espinhal, por sua vez, tendem a provocar hiperatividade detrusora com dissinergia detrusor-esfincteriana e, consequentemente, esvaziamento vesical incompleto e risco de deterioração do trato urinário superior. As LMs cursam inicialmente com período de “choque medular”, no qual há abolição da atividade detrusora reflexa e retenção urinária aguda. Esse período tem duração variável (geralmente, de duas a 12 semanas) e a recuperação do reflexo vesical, que ocorre após essa fase, se desenvolverá apenas no nível segmentar, sem a coordenação e o controle dos centros neurológicos superiores e do córtex cerebral. O restabelecimento das micções, após a fase de choque medular, não permite a suposição de normalidade do processo de esvaziamento vesical ou de ausência de risco ao trato urinário superior. Ao contrário, muitas vezes a DDE oferece grande potencial lesivo decorrente das altas pressões vesicais, do esvaziamento incompleto e da tendência a infecções urinárias. Déficit de complacência vesical, associado ou não a refluxo vesicoureteral, é fator de risco adicional para deterioração da função renal. Traumatismos cranioencefálicos podem estar associados em 47% dos casos com LMs traumáticas. Nessa situação, os pacientes apresentam alterações cognitivas e de mobilidade complexas, que representam um desafio para a equipe multidisciplinar.

Nas doenças suprapontinas, como mencionado anteriormente, o risco de deterioração do trato urinário superior (TUS) é baixo. Dessa forma, pacientes que se apresentam, por exemplo, com antecedente de AVC e sintomas de bexiga hiperativa (BH) não devem ser necessariamente submetidos a estudo urodinâmico antes do início da terapia de primeira linha, especialmente quando não há elevação do resíduo pós-miccional.

As lesões da medula espinhal podem ter etiologia traumática, vascular, medicamentosa ou congênita. Existe uma boa correlação entre os achados neurológicos e o padrão de DNTUI nas lesões medulares traumáticas, especialmente quando estas ocorrem em um único nível medular. Tal fato não é verdadeiro em casos de mielomeningocele e em lesões traumáticas complexas. As lesões medulares suprassacrais causam hiperatividade detrusora (HD), que é secundária à emergência de novos reflexos segmentares, anômalos e mediados por fibras aferentes do tipo C. Nos casos de lesões incompletas, esses pacientes podem apresentar sintomas de armazenamento associados a sintomas de esvaziamento, como jato urinário fraco e intermitente, hesitação e sensação de esvaziamento incompleto. A retenção urinária típica do choque medular pode persistir após resolução do quadro e atribui-se essa eventualidade a lesões medulares extensas ou isquemia medular que se estendeu caudalmente, atingindo os centros sacrais da micção.

As lesões que atingem o centro sacral (S2-S4) ou a porção mais caudal da medula (cone medular) levam à interrupção do reflexo vesical com hipo ou acontratilidade detrusora. Nesses casos, frequentemente a complacência vesical também se altera e o complexo esfincteriano pode apresentar déficit de relaxamento. Clinicamente esses pacientes se apresentam com sintomas predominantes de esvaziamento vesical. A presença de micções espontâneas e a efetividade do esvaziamento vesical dependerão de um balanço entre a resistência uretral e a capacidade de prensa abdominal.

Nas lesões medulares suprassacrais, o estudo urodinâmico invasivo, preferivelmente o estudo videourodinâmico, deve ser realizado periodicamente. Essa avaliação periódica permite identificar os pacientes com risco (altas pressões intravesicais), para que se possam implementar providências terapêuticas necessárias com o objetivo de evitar lesões definitivas do trato urinário.

Deve haver ainda controles regulares em lesões sacrais e subsacrais, especialmente





quando o esvaziamento vesical é realizado por manobras de Valsalva ou Credè, já que essas manobras podem gerar altas pressões intravesicais e refluxo vesicoureterorrrenal. Nesse grupo, o monitoramento da complacência vesical também é de vital importância.

Exame físico

No exame físico, devem-se avaliar a motricidade e o grau de mobilidade, o equilíbrio, a presença de espasticidade, a coordenação motora e a cognição. A função das mãos é particularmente importante, já que a capacidade de manusear cateteres e os genitais é condição necessária para a realização de autocateterismo intermitente (ACI).

O exame físico neurológico inclui o exame da sensibilidade e reflexos dos segmentos neurológicos relacionados à função vesical e do assoalho pélvico (Figura 1).

- **Sensibilidade S2-S5:** presente (aumentada/normal/reduzida/ausente). Tipo (contato leve/ponta de agulha; “pin prick test”) e dermatomos afetados.
- **Tônus do esfíncter anal:** presente (aumentado/normal/reduzido/ausente). Contração voluntária do esfíncter anal e dos músculos pélvicos.
- **Teste dos reflexos:** podem ser graduados (aumentados/normais/reduzidos/ausentes).
- **Reflexo bulbocavernoso:** contração do esfíncter anal externo e dos músculos bulbocavernosos observada após a compressão da glândula peniana ou do clítoris.
- **Reflexo anal:** contração do esfíncter anal ao se estimular a pele do ânus.
- **Reflexo cremastérico:** contração ipsilateral do músculo cremaster ao se estimular longitudinalmente a região interna e superior da coxa.
- **Reflexo de Babinski:** respostas plantares normais – flexão plantar do hálux após estímulo da região plantar do pé. Respostas anormais – dorsiflexão (extensão) do hálux, seguida de abdução “em abano” dos artelhos restantes.
- **Reflexos de tendões profundos:** o reflexo patelar é desencadeado percutindo-se diretamente o tendão do quadríceps, deixando a perna pendente. O reflexo Aquileu é desencadeado segurando-se o pé relaxado (em leve flexão dorsal) e percutindo-se o tendão de Aquiles (observa-se, então, a flexão plantar).

Reflexos exagerados sugerem disfunção do trato corticoespinal, causando desinibição do reflexo espinal localmente mediado. Ausência ou supressão podem ser sinais de neuropatia periférica ou miopatia de base.

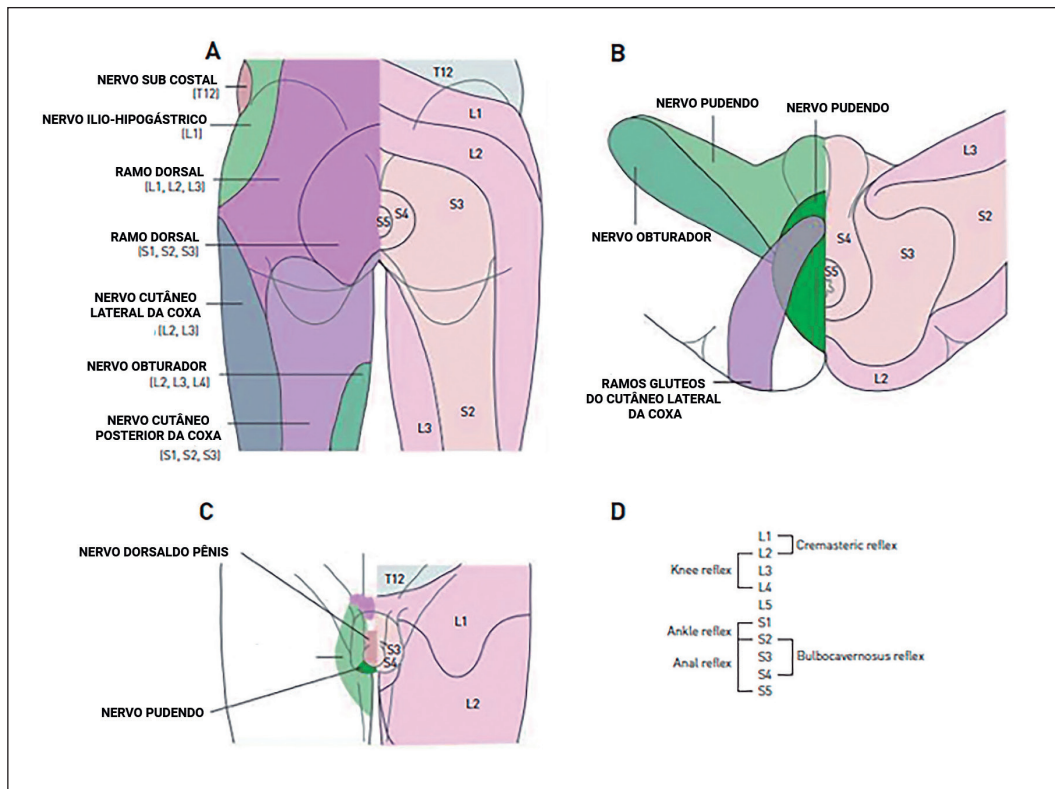


Figura 1. Distribuição de dermatomos (áreas da pele inervadas por um único segmento medular) e de nervos cutâneos na região posterior da coxa (A), períneo (B) e genitália externa masculina (C). Reflexos de interesse para pacientes neurológicos (D).

- A: nervo subcostal (T12), nervo ilio-hipogástrico (L1), ramos dorsais (S1, S2, S3), nervo cutâneo lateral da coxa (L2, L3), nervo obturador (L2, L3, L4). Nervo cutâneo posterior da coxa (S1, S2, S3)
- B. Nervo genitofemoral e ilio-hipogástrico, nervo pudendo, nervo obturador, ramos glúteos do nervo cutâneo posterior da coxa
- C. Nervo dorsal do pênis; nervo ilioinguinal; nervo genitofemoral; nervo pudendo
- D. Reflexo patelar, reflexo cremastérico, reflexo Aquileu, reflexo anal, reflexo bulbocavernoso

Diário miccional

O diário miccional é uma ferramenta simples e muito útil para avaliar a frequência de micções, episódios de incontinência urinária, quantificação da diurese e identificação de poliúria. O registro deve ser realizado ao longo de três ou quatro dias, para que se possa obter uma avaliação confiável, tendo em vista as variações de ingestão líquida e oscilações na ocorrência de LUTS.

Questionários específicos

Foram desenvolvidos questionários específicos para a avaliação de sintomas distintos e da qualidade de vida em pacientes neurológicos⁽⁷⁻¹¹⁾. A validação desses questionários foi realizada em diferentes grupos de pacientes.

- **Sintomas urinários:** “Qualiveen” para pacientes com esclerose múltipla e le-





sões da medula espinhal. “Neurogenic Bladder Symptom Score” para pacientes com esclerose múltipla, com lesões da medula espinhal e com espinha bífida.

- **Disfunção intestinal:** “Quality of Life scoring tool related to Bowel Management (QoL-BM)” (qualidade de vida relacionada a evacuação e função intestinal) para pacientes com esclerose múltipla e lesões medulares.
- **Qualidade de vida:** “Incontinence Quality of Life Instrument (I-QOL)”, “King’s Health Questionnaire (KHQ)” ou “the Short Form 36-item and 12-item Health Survey Questionnaires” (SF-36, SF-12).

É importante ressaltar que não existem evidências para sugerir que um questionário validado seja melhor do que outro na avaliação desses pacientes. Os escores obtidos através desses questionários devem ser correlacionados com a história médica e o exame físico.

Exames laboratoriais e de imagem

Pacientes com DNTUI podem apresentar risco aumentado de infecções do trato urinário inferior (ITUs). Em muitos casos, a apresentação clínica pode ser atípica, especialmente em pacientes com LMs, contribuindo potencialmente para a ocorrência de complicações⁽¹²⁾. Desse modo, em pacientes com sinais ou sintomas que sugerem a ocorrência de ITU, o exame de urina (acompanhado de cultura) é importante para diagnóstico e para escolha do melhor regime terapêutico. Também são importantes a dosagem de creatinina e o cálculo da taxa de filtração glomerular (DCE) para estimar a função renal.

A cintilografia renal é recomendada quando há alterações das provas laboratoriais, em indivíduos com redução da massa muscular e pacientes de alto risco. Indica-se também a avaliação do volume residual de urina pós-miccional, através de ultrassom ou, alternativamente, por cateterismo vesical. O volume deve ser medido em ocasiões diversas para estabelecer o padrão de esvaziamento vesical em diferentes momentos e circunstâncias. Pacientes com alto risco de doença do trato urinário superior devem ser submetidos a avaliação periódica por ultrassom (a cada seis meses) para descartar dilatação do trato urinário superior.

Estudo urodinâmico

Pode ser difícil avaliar a natureza e a gravidade da DNTUI somente pela análise clínica, especialmente em pacientes com lesões medulares, tendo em vista que indivíduos oligossintomáticos podem apresentar complicações graves, como deterioração da função renal. O estudo urodinâmico é uma ferramenta importante para examinar a bexiga e a micção durante o enchimento e esvaziamento, permitindo a avaliação das pressões intravesicais e de múltiplos parâmetros funcionais. O estudo urodinâmico inclui cistometria de enchimento e estudo fluxo-pressão, acompanhados ou não de eletromiografia perineal (EMG)⁽¹³⁾. Antes de considerar a realização de estudo urodinâmico, recomenda-se avaliação não invasiva com urofluxometria livre e diário miccional (para os pacientes que se encontram aptos para urinar voluntariamente). A adição de fluoroscopia (videourodinâmica) traz informações complementares sobre a morfologia do trato urinário inferior (para mais informações, vide capítulo sobre videourodinâmica).





Estudo urodinâmico inicial

O momento ideal para considerar o primeiro estudo urodinâmico em pacientes com lesão neurológica aguda depende do retorno da função reflexa da bexiga. Os primeiros três meses depois de uma lesão medular aguda, por exemplo, constituem o período de choque medular. Este foi inicialmente definido por Whytt em 1750 como uma perda de sensibilidade acompanhada de paralisia motora, com perda inicial mas recuperação gradual dos reflexos, após lesão de medula espinhal (em especial transecção completa); os reflexos medulares abaixo da lesão estão diminuídos (hiporreflexia) ou ausentes (arreflexia). A recuperação da função vesical, em geral, surge na forma de incontinência entre os cateterismos, assim como o início de novos espasmos nos membros inferiores.

Não existem recomendações consensuais definitivas sobre o melhor momento para o primeiro estudo urodinâmico em crianças com disrafismo espinhal^(1,14). O *International Consultation on Incontinence (ICI)* apresenta a seguinte recomendação (1): com o objetivo de auxiliar a identificação de crianças com risco de deterioração do trato urinário superior, o estudo urodinâmico inicial no período neonatal é recomendado àquelas com mielodisplasia ou disrafismo oculto da medula espinhal.

Conclusão

Os objetivos do tratamento urológico de pacientes com DNTUI incluem a preservação da função renal, o controle das infecções urinárias e a preservação ou recuperação da continência urinária. Avaliações clínicas, laboratoriais, imaginológicas e urodinâmicas devem ser usadas de forma racional e progressiva no sentido de manter esse complexo grupo de pacientes em segurança e com qualidade de vida adequada. As técnicas de avaliação urodinâmica têm papel central no sentido de identificar o risco urológico desses indivíduos, inclusive em crianças com disrafismo espinhal, que devem ser submetidas a estudos na fase inicial da vida.



Referências

1. Abrams P, Andersson KE, Birder L, Brubaker L, Cardozo L, Chapple C, et al. Fourth International Consultation on Incontinence Recommendations of the International Scientific Committee: Evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse, and fecal incontinence. *Neurourol Urodyn* 2010; 29:213-40.
2. Panicker JN, Fowler CJ, Kessler TM. Lower urinary tract dysfunction in the neurological patient: clinical assessment and management. *Lancet Neurol* 2015; 14:720-732.
3. Weld KJ, Dmochowski RR. Association of level of injury and bladder behavior in patients with post-traumatic spinal cord injury. *Urology* 2000; 55:490-4.
4. D.B. Vodusek and F. Boller, Editors. *Handbook of Clinical Neurology, Vol. 130 (3rd series) Neurology of Sexual and Bladder Disorders*. © 2015 Elsevier; Chapter 26.
5. Naoemova I, De Wachter S, Wuyts FL et al. Reliability of the 24-h sensation-related bladder diary in women with urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008; 19: 955-959.
6. *EAU Guidelines on Neurourology, 2017*.
7. Bonniaud, V., et al. Development and validation of the short form of a urinary quality of life questionnaire: SF-Qualiveen. *J Urol*, 2008. 180: 2592.
8. Welk, B., et al. The conceptualization and development of a patient-reported neurogenic bladder symptom score. *Res Rep Urol*, 2013. 5: 129.
9. Gulick, E.E. Bowel management related quality of life in people with multiple sclerosis: psychometric evaluation of the QoL-BM measure. *Int J Nurs Stud*, 2011. 48: 1066.
10. Tsang, B., et al. A systematic review and comparison of questionnaires in the management of spinal cord injury, multiple sclerosis and the neurogenic bladder. *Neurourol Urodyn*. 2016 Mar;35(3):354-64.
11. Patel, D.P., et al. Patient reported outcomes measures in neurogenic bladder and bowel: A systematic review of the current literature. *Neurourol Urodyn* 2014;35(1), 8-14.
12. Linsenmeyer TA, Oakley A. Accuracy of individuals with spinal cord injury at predicting urinary tract infections based on their symptoms. *J Spinal Cord Med* 2003; 26: 352-357.
13. Schafer W, Abrams P, Liao L et al. Good urodynamic practices: uroflowmetry, filling cystometry, and pressure flow studies. *Neurourol Urodyn* 2002; 21: 261-274.
14. McGuire EJ, Woodside JR, Borden TA, et al. Prognostic value of urodynamic testing in myelodysplastic patients. 1981. *J Urol* 2002;167(2 Pt 2):1049-53 [discussion: 1054].



5) VIDEOURODINÂMICA – O QUE DEMONSTRA E COMO É REALIZADA?

Autores: Márcio Augusto Averbek, Thomas M. Kessler

Introdução

A avaliação urodinâmica (UD) é o padrão-ouro para analisar a função do trato urinário inferior de pacientes com doenças neurológicas, principalmente na presença de lesão da medula espinhal (LME)^(1,2). De fato, recomenda-se a realização de avaliação neurológica completa, incluindo UD, em todos os casos de LME aguda, independentemente dos déficits motores ou sensitivos associados⁽³⁾. Os parâmetros urodinâmicos, combinados com o diário miccional e a história médica, permitem o estabelecimento do padrão de disfunção do trato urinário inferior e do tratamento mais apropriado. Deve-se dedicar atenção especial à padronização da técnica urodinâmica, já que esse é um pré-requisito para reprodutibilidade e confiabilidade dos resultados. Desse modo, a UD deve ser realizada e relatada de acordo com a padronização da International Continence Society (ICS)⁽⁴⁾. Qualquer fonte de artefatos técnicos deve ser cuidadosamente considerada, e todos os achados urodinâmicos devem ser relatados em detalhes (Tabela 1).



**Parâmetros urodinâmicos**

Pressão intravesical (cmH₂O)

Pressão abdominal (cmH₂O)

Pressão detrusora (cmH₂O)

Velocidade de enchimento (mL/min)

Sensibilidade vesical (parâmetros de interesse: primeira sensação de enchimento vesical, primeiro desejo miccional, forte desejo miccional). Pode ser classificada como normal, aumentada, reduzida, ausente, sensação inespecífica, dor ou urgência ao urinar.

Armazenamento

Capacidade cistométrica máxima (mL)

Complacência vesical (alteração de volume dividida pela alteração da pressão do detrusor) (mL/cmH₂O)

Pressão abdominal de perda (cmH₂O)

Pressão detrusora de perda (cmH₂O)

Pressão máxima do detrusor durante a fase de enchimento (cmH₂O)

Micção

Volume urinado (mL)

Tempo de micção (s)

Fluxo máximo (mL/s)

Fluxo médio (mL/s)

Pressão máxima do detrusor durante a fase miccional (cmH₂O)

Pressão máxima do detrusor no pico máximo de fluxo (cmH₂O)

Volume residual de urina após a micção (mL)

Diagnóstico urodinâmico

Função do detrusor

Função normal do detrusor

Hiperatividade do detrusor

Hiperatividade fásica do detrusor

Hiperatividade terminal do detrusor

Incontinência urinária associada à hiperatividade do detrusor

Detrusor acontrátil/hipocontrátil (hipoatividade do detrusor)

Complacência vesical: normal, reduzida

Capacidade vesical: normal, reduzida, aumentada

Incontinência urinária de esforço

Função do colo vesical/uretral

Função uretral normal

Função uretral anormal

Obstrução infravesical

Dissinergia detrusor-esfincteriana

Obstrução devido ao não relaxamento do esfíncter uretral

Tabela 1. Parâmetros e achados urodinâmicos(5)*

*adaptado de Abrams P et al., *Neurourol Urodyn* 2002; 21: 167-78.





Cistometria na fase de enchimento

A cistometria é realizada para verificar a fase de armazenamento da bexiga. Utiliza-se um cateter transuretral ou suprapúbico de duplo lúmen (6-10 French) (deve-se utilizar um lubrificante para passagem do cateter que não contenha anestésico para evitar alteração da sensibilidade vesical). A bexiga deve ser completamente esvaziada antes do início da cistometria. Deve-se utilizar uma taxa de enchimento lenta (idealmente não deveria exceder o peso corporal em quilogramas dividido por quatro)⁽⁶⁾. O líquido utilizado pode ser o soro fisiológico ou uma mistura de meio de contraste e solução salina à temperatura corporal. O uso de velocidades rápidas de enchimento, soluções iônicas não fisiológicas e baixa temperatura do líquido de infusão podem afetar os resultados urodinâmicos⁽²⁾. Durante o enchimento, os testes de provocação, incluindo tosse, mudança de posição (deitado ou sentado para posição ortostática) e lavagem de mãos, podem ser utilizados para induzir e demonstrar hiperatividade do detrusor, urgência e incontinência urinária ou de esforço.

A sensibilidade vesical durante a cistometria é avaliada com base no volume da bexiga no qual o paciente sente o primeiro desejo miccional e o desejo intenso de urinar. Urgência é definida como uma vontade súbita e incontrolável de urinar⁽⁵⁾.

O “teste da água gelada” (do inglês: ice-water test) pode ser usado para verificar a contração reflexa do detrusor sensível a temperatura, mediada por fibras aferentes C. A hiperatividade do detrusor pode ser demonstrada, mesmo na ausência de atividade do detrusor no exame urodinâmico padrão, auxiliando a desmascarar um suposto detrusor acontrátil. Já que o ice-water test é uma investigação não fisiológica que pode afetar o resultado do exame urodinâmico convencional de forma significativa, ele deveria ser realizado quando se repete a cistometria (e não inicialmente)⁽⁷⁾.

Estudo fluxo-pressão

O estudo fluxo-pressão é realizado para avaliar a fase miccional (de esvaziamento). Ele reflete a coordenação entre o detrusor e o assoalho pélvico/uretra durante a micção. Possíveis achados patológicos incluem acontratilidade/hipocontratilidade do detrusor e obstrução infravesical, incluindo dissinergia detrusor-esfincteriana (DDE) e volume residual alterado⁽⁴⁾.

Eletromiografia

A eletromiografia do assoalho pélvico (EMG) é um método que auxilia no diagnóstico de disfunções esfincterianas. São aplicados eletrodos de superfície ventralmente e próximo ao ânus ou eletrodo-agulha direcionado para o esfíncter urinário estriado. A amplitude da EMG é medida em milivolts (Mv) e fornece um traçado simples semiquantitativo da atividade muscular ao longo do tempo. Desse modo, eletrodos de superfície estão sujeitos a artefatos, e o sinal deve ser monitorizado durante todo o procedimento. A incontinência urinária (em especial na posição supina) pode levar a má interpretação dos achados da EMG em razão do contato da urina com os eletrodos de superfície, podendo simular dissinergia detrusor-esfincteriana (DDE) (definida como uma contração detrusora coincidente com uma contração involuntária do esfíncter uretral em pacientes com disfunção neurogênica do trato urinário inferior)⁽⁵⁾.

Videourodinâmica

A avaliação urodinâmica convencional tem como objetivo determinar o padrão da (dis)função do trato urinário inferior (TUI) e deve reproduzir as queixas do paciente. En-





tretanto, podem ocorrer discrepâncias entre os achados da urodinâmica convencional e o quadro clínico. A combinação da fluoroscopia com a urodinâmica tem o objetivo de fornecer informações adicionais sobre a anatomia e a função do trato urinário inferior⁽⁸⁾.

O termo videourodinâmica foi introduzido em 1980, após o uso de descrições mais complicadas, como “cine-cistouretrografia-pressão-fluxo”⁽⁸⁾. O termo descreve o uso da fluoroscopia concomitante à cistometria⁽⁹⁾. Também pode-se definir a videourodinâmica como a técnica diagnóstica na qual se registram os diversos parâmetros urodinâmicos ao mesmo tempo em que se visualiza o trato urinário inferior através de fluoroscopia ou ultrassom⁽¹⁰⁾.

A videourodinâmica necessita de estrutura mais complexa, disponibilidade de equipamento caro e equipe especializada. A exposição à radiação é um fator limitante. Desse modo, antes de considerar a realização desse exame, é essencial responder a duas questões fundamentais: 1. Que informação adicional o exame vai fornecer? 2. Quais benefícios o paciente terá com essa modalidade diagnóstica?

A partir da disseminação do uso da videourodinâmica nos anos 70, ela provou ser especialmente útil na disfunção neurogênica do trato urinário inferior (DTUI)^(11,12). De acordo com as diretrizes da Associação Europeia de Urologia (EAU), a videourodinâmica é o padrão-ouro para a investigação urodinâmica de pacientes com doenças neurológicas⁽²⁾. Ela fornece informações sobre a anatomia do trato urinário, que podem ser analisadas em conjunto com os parâmetros urodinâmicos de interesse em tempo real. Assim, artefatos e erros de interpretação podem ser minimizados. Por outro lado, a melhor compreensão da anatomia e função pode aumentar a acurácia do diagnóstico e conseqüentemente o processo decisório quanto ao tratamento⁽¹³⁾. A videourodinâmica permite uma avaliação elaborada de diversos parâmetros de interesse, como, por exemplo^(12,13):

- posição do colo vesical em relação à sínfise púbica;
- fechamento do colo vesical durante o repouso e após manobras de esforço;
- identificação de divertículos da bexiga e uretra;
- identificação de fístulas vesicovaginais e uretrovaginais, vesicoureterais e refluxo vesicoureterorrrenal;
- distinção entre dissinergia do colo vesical vs. dissinergia do rabdoesfincter (i.e., dissinergia do esfíncter interno vs. dissinergia detrusor-esfincteriana externa), e localização precisa do ponto de obstrução uretral.

Os princípios que guiam a realização da videourodinâmica são os mesmos recomendados pela International Continence Society (ICS) para a urodinâmica convencional⁽⁴⁾. Em geral, recomenda-se o uso de um cateter de duplo lúmen (6-10 Fr) para a obtenção das pressões intravesicais e para a infusão de meio de contraste radiológico estéril. Não existe padronização quando ao tempo de fluoroscopia durante a videourodinâmica. A maioria dos estudos publicados não informa a dose ou o tempo de exposição, assim como o protocolo de obtenção de imagem^(12,14-17).

Anding et al sugeriram que, ao realizar a videourodinâmica, devem-se utilizar todos os meios para minimizar a exposição à radiação para o mínimo razoavelmente aceitável (princípio ALARA – “as low as reasonably achievable”)⁽¹²⁾.

Indicações Potenciais Da Videourodinâmica

A videourodinâmica é indicada na prática clínica para pacientes com etiologia multifatorial de incontinência urinária, especialmente aqueles indivíduos com suspeita de





anomalias anatômicas do trato urinário inferior. A união da urodinâmica com fluoroscopia pode também fornecer informações úteis a pacientes com alterações neurogênicas do trato urinário inferior⁽¹⁸⁾, já que alguns fatores de risco para deterioração do trato urinário superior só podem ser detectadas por essa técnica.

Disfunção neurogênica do trato urinário inferior (DNTUI)

A videourodinâmica permite o diagnóstico preciso da disfunção detrusor-esfincteriana (incluindo dissinergia detrusor-esfincteriana interna ou externa, causas anatômicas de obstrução infravesical etc.) (Figura 1). A técnica fornece ainda informações importantes sobre alterações morfológicas da bexiga e do trato urinário superior, secundárias a DNTUI, como, por exemplo (pseudo)divertículos, conformação da bexiga neurogênica, refluxo vesicoureterorrrenal, hidronefrose, refluxo do meio de contraste para as vesículas seminais e próstata. Seguimento videourodinâmico é geralmente indicado para pacientes com lesões da medula espinal, permitindo a detecção precoce de fatores de risco que precedem a deterioração renal⁽¹⁷⁾.

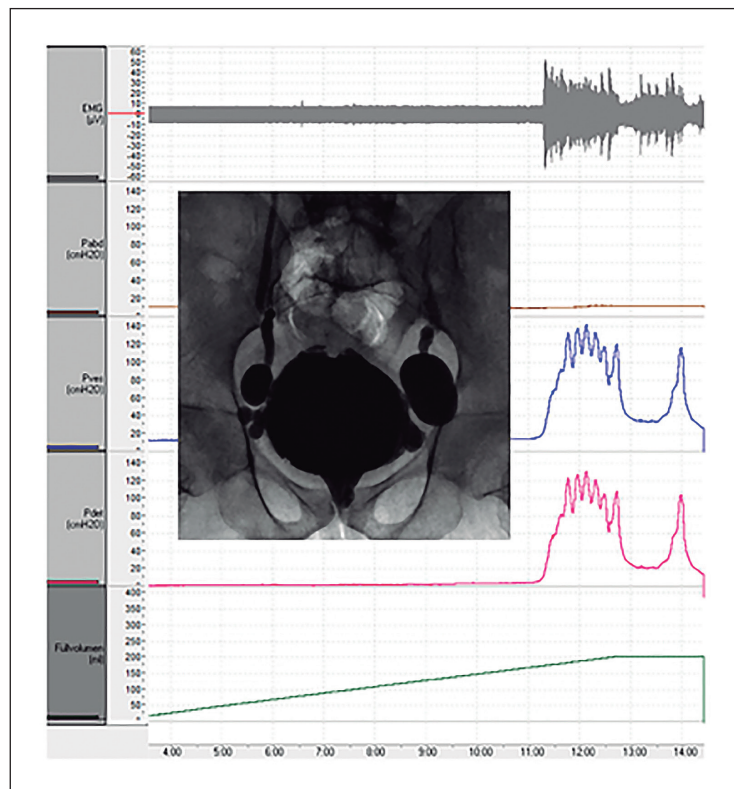


Figura 1: A típica “bexiga neurogênica” de alta pressão, com dissinergia detrusor-esfincteriana, (pseudo)divertículos, trabeculações e refluxo vesicoureterorrrenal, prejudicando o trato urinário superior

Obstrução do infravesical

A videourodinâmica é considerada a técnica de escolha para a avaliação de mulheres com suspeita de obstrução infravesical⁽¹⁹⁻²¹⁾, especialmente quando se suspeita da presen-



ça de causa anatômica (por exemplo, após cirurgia para implante de sling de uretra média). A combinação com eletromiografia do assoalho pélvico pode também ter grande valor no diagnóstico diferencial (por exemplo, micção disfuncional).

É importante lembrar que a videourodinâmica permite o diagnóstico topográfico da obstrução infravesical. Desse modo, fornece informações precisas em homens jovens com suspeita de obstrução primária do colo vesical (“doença de Marion”) e em pacientes com suspeita de estenose de uretra ou esclerose do colo vesical após prostatectomia radical.

Disfunção do trato urinário inferior em crianças

A videourodinâmica representa uma ferramenta diagnóstica importante para crianças com suspeita de refluxo vesicoureterorrrenal, especialmente na presença de DNTUI (por exemplo, meningomielocele) e outras malformações congênitas (como válvula de uretra posterior).

A ocorrência de refluxo vesicoureterorrrenal de alto grau (RVU) em pacientes com hiperatividade neurogênica do detrusor e dissinergia detrusor-esfincteriana pode superestimar a complacência vesical e a capacidade cistométrica durante o estudo urodinâmico convencional (Figura 2).

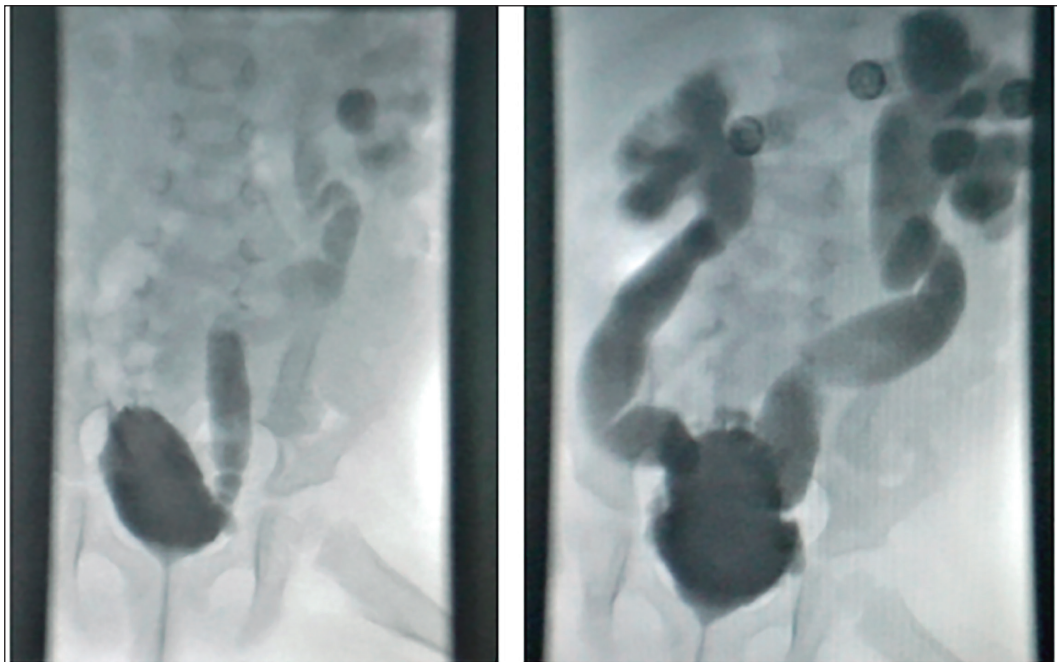


Figura 2: Refluxo vesicoureterorrrenal de alto grau em paciente pediátrico

Avaliação de pacientes com esfíncter urinário artificial

A videourodinâmica também pode auxiliar a avaliação de pacientes com dispositivos implantados no trato urinário inferior, como, por exemplo, o esfíncter urinário artificial. Isso é válido para centros que utilizam meio de contraste para preencher o reservatório. O mau funcionamento do esfíncter pode estar relacionado a falha mecânica de componentes implantados (reservatório, bomba, cuff), atrofia ou erosão uretral, vazamento do líquido do sistema etc.





PONTOS IMPORTANTES: VIDEOURODINÂMICA

- Apesar da ausência de estudos com alto nível de evidência, existe consenso entre especialistas quanto ao valor adicional da fluoroscopia associada ao estudo urodinâmico, sendo considerada o padrão-ouro para a avaliação de pacientes neurológicos.
- A videourodinâmica pode detectar refluxo vesicoureterorrenal, trabeculações vesicais, (pseudo)divertículos, refluxo do meio de contraste para a vesícula seminal e próstata, e também diferenciar dissinergia detrusor-esfincteriana interna vs. externa.
- Não existe padronização para o protocolo de aquisição de imagens. A dose de radiação e o tempo de exposição são fatores limitantes que devem ser levados em conta antes de se indicar a videourodinâmica. A radiação ionizante deve ser a menor possível, dentro do razoavelmente possível (princípio ALARA – as low as reasonably achievable).

Segurança

Os principais riscos da videourodinâmica estão associados a cateterismo uretral e à possibilidade de reações de hipersensibilidade ao meio de contraste. É frequente a ocorrência de disúria nos primeiros dias após o cateterismo uretral em pacientes com sensibilidade preservada nos dermatômos perineais.

O uso de antibioticoprofilaxia reduz o risco de bacteriúria, mas não necessariamente minimiza a ocorrência de infecção sintomática do trato urinário após urodinâmica⁽²²⁾. Desse modo, geralmente não se recomenda profilaxia antibiótica como rotina, especialmente ao levar em conta a prevalência alarmante de resistência antibiótica ao redor do mundo.

Um ponto importante em pacientes com lesão medular, particularmente aqueles com lesão em nível T6 ou superior, é a disreflexia autonômica induzida pela urodinâmica^(23,24) – a incidência pode atingir 73%. Desse modo, se possível, deve-se monitorizar continuamente o sistema cardiovascular durante a realização da UD. No caso de disreflexia autonômica durante o exame, ele deve ser interrompido e a bexiga ser imediatamente esvaziada para evitar uma situação de risco cardiovascular; posteriormente, pode ser necessário tratamento medicamentoso (por exemplo, com nifedipina)⁽²³⁾.

É importante verificar história de alergias, especialmente a alergia potencial a luvas e cateteres de látex e ao meio de contraste.

Conclusões

A videourodinâmica representa uma importante ferramenta diagnóstica para pacientes selecionados e é considerada o padrão-ouro para a avaliação de pacientes neurológicos. Entretanto, existe uma necessidade urgente de padronização do protocolo de aquisição de imagens. O uso de radiação ionizante deve ser mantido dentro de níveis mínimos razoáveis (princípio ALARA – as low as reasonably achievable).



Referências

1. Panicker JN, Fowler CJ, Kessler TM. Lower urinary tract dysfunction in the neurological patient: clinical assessment and management. *Lancet Neurol.* 2015; 14(7):720-32.
2. Groen J, Pannek J, Castro Diaz D, Del Popolo G, Gross T, Hamid R, et al. Summary of European Association of Urology (EAU) Guidelines on Neuro-Urology. *Eur Urol.* 2016; 69(2):324-33.
3. Schöps TF, Schneider MP, Steffen F, Ineichen BV, Mehnert U, Kessler TM. Neurogenic lower urinary tract dysfunction (NLUTD) in patients with spinal cord injury: long-term urodynamic findings. *BJU Int.* 2015; 115 Suppl 6:33-8.
4. Rosier PF, Schaefer W, Lose G, Goldman HB, Guralnick M, Eustice S, et al. International Continence Society Good Urodynamic Practices and Terms 2016: Urodynamics, uroflowmetry, cystometry, and pressure-flow study. *Neurourol Urodyn.* 2016.
5. 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.* 2002; 21(2):167-78.
6. Gammie A, Clarkson B, Constantinou C, Damaser M, Drinnan M, Geleijnse G, et al. International Continence Society guidelines on urodynamic equipment performance. *Neurourol Urodyn.* 2014; 33(4):370-9.
7. Kozomara M, Bellucci CH, Seifert B, Kessler TM, Mehnert U. Urodynamic investigations in patients with spinal cord injury: should the ice water test follow or precede the standard filling cystometry? *Spinal Cord.* 2015; 53(11):800-2.
8. Bates CP, Corney CE. Synchronous cine-pressure-flow cystography: a method of routine urodynamic investigation. *Br J Radiol.* 1971; 44(517):44-50.
9. Webster GD, Older RA. Video urodynamics. *Urology.* 1980; 16(1):106-14.
10. Radomski SB, Moran ME, Stone AR. Upper urinary tract videourodynamics: a more complete Whitaker test. *Can J Urol.* 1995; 2(3):154-8.
11. Palmtag H, Boettger F, Röhl L. Simultaneous cine-urographic and manoflowmetric evaluation of the neurogenic component in incontinence. *Urol Int.* 1975; 30(1):77-84.
12. Anding R, Rosier P, Smith P, Gammie A, Giarenis I, Rantell A, et al. When should video be added to conventional urodynamics in adults and is it justified by the evidence? ICI-RS 2014. *Neurourol Urodyn.* 2016; 35(2):324-9.
13. Wein AJ. Re: When Should Video be Added to Conventional Urodynamics in Adults and is it Justified by the Evidence? ICI-RS 2014. *J Urol.* 2016; 196(3):844-8.
14. Giarenis I, Phillips J, Mastoroudes H, Srikrishna S, Robinson D, Lewis C, et al. Radiation exposure during videourodynamics in women. *Int Urogynecol J.* 2013; 24(9):1547-51.
15. Hsi RS, Dearn J, Dean M, Zamora DA, Kanal KM, Harper JD, et al. Effective and organ specific radiation doses from videourodynamics in children. *J Urol.* 2013; 190(4):1364-9.
16. Caramella D, Donatelli G, Armillotta N, Manassero F, Traversi C, Frumento P, et al. Videourodynamics in patients with neurogenic bladder due to multiple sclerosis: our experience. *Radiol Med.* 2011; 116(3):432-43.
17. Averbeck MA, Madersbacher H. Follow-up of the neuro-urological patient: a systematic review. *BJU Int.* 2015; 115 Suppl 6:39-46.
18. Madersbacher H, Dietl P. Urodynamic practice in neuro-urological patients: techniques and clinical value. *Paraplegia.* 1984; 22(3):145-56.
19. Akikwala TV, Fleischman N, Nitti VW. Comparison of diagnostic criteria for female bladder outlet obstruction. *J Urol.* 2006; 176(5):2093-7.
20. Nitti VW, Tu LM, Gitlin J. Diagnosing bladder outlet obstruction in women. *J Urol.* 1999; 161(5):1535-40.
21. Nitti VW. Primary bladder neck obstruction in men and women. *Rev Urol.* 2005; 7 Suppl 8:S12-7.
22. Foon R, Toozs-Hobson P, Latthe P. Prophylactic antibiotics to reduce the risk of urinary tract infections after urodynamic studies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 10:CD008224.
23. Walter M, Knüpfer SC, Leitner L, Mehnert U, Schubert M, Curt A, et al. Autonomic dysreflexia and repeatability of cardiovascular changes during same session repeat urodynamic investigation in women with spinal cord injury. *World J Urol.* 2016; 34(3):391-7.
24. Krassioukov A. Autonomic dysreflexia: current evidence related to unstable arterial blood pressure control among athletes with spinal cord injury. *Clin J Sport Med.* 2012; 22(1):39-45.





6) FARMACOLOGIA BÁSICA DO TRATO URINÁRIO INFERIOR

Autores: Roberto Soler, Karl-Erik Andersson

Introdução

A bexiga, a uretra e o assoalho pélvico são responsáveis pelo armazenamento e expulsão periódica da urina. A função integrada desses componentes do trato urinário inferior (TUI) depende de um sistema de controle complexo cerebral, da medula espinhal e dos gânglios periféricos, e de fatores locais regulares⁽¹⁻³⁾. As disfunções dos sistemas de controle do sistema nervoso central (SNC) ou dos componentes do TUI podem levar a dificuldades miccionais e retenção urinária, ou a diferentes tipos de incontinência urinária (em especial, por urgência e incontinência de esforço), ou ao complexo de sintomas da bexiga hiperativa ou hiperatividade do detrusor (HD), caracterizada por urgência, frequência com ou sem incontinência de urgência, geralmente com noctúria⁽⁴⁾.

O tratamento farmacológico da incontinência urinária e dos sintomas do TUI (LUTS) incluindo HD é a principal opção, e diversas drogas com mecanismos e locais diferentes de ação têm sido utilizadas⁽⁵⁻⁹⁾. Entretanto, para otimizar o tratamento, devem-se conhecer os mecanismos envolvidos no controle miccional e os objetivos do próprio tratamento. Teoricamente, pode-se melhorar a deficiência de armazenamento de urina com agentes que diminuam a atividade do detrusor e aumentam a capacidade vesical, e/ou que aumentam a resistência do colo vesical.

Neste capítulo, apresentaremos uma breve revisão do controle nervoso do TUI e de alguns princípios terapêuticos utilizados no tratamento da incontinência urinária.





Alvos da intervenção farmacológica

Alvos do sistema nervoso central

Anatomicamente, diversas regiões do SNC podem estar envolvidas no controle da micção: estruturas supraespinhais, tais como o córtex e o diencefalo, mesencefalo e também estruturas espinhais⁽¹⁰⁻¹⁵⁾. Vários neurotransmissores atuam nas vias reflexas da micção e podem ser alvo de medicamentos para o seu controle⁽¹⁾. Entretanto, poucas drogas com sítio de ação no SNC foram desenvolvidas⁽¹⁶⁾.

Receptores Opioides

Peptídeos opioides endógenos e seus receptores correspondentes estão largamente distribuídos em diversas regiões do SNC importantes para o controle da micção⁽¹⁾.

A administração intratecal de morfina foi eficaz em pacientes com HD devido a lesões da medula espinhal, mas com efeitos colaterais associados, como náusea e prurido. Outros efeitos colaterais dos opioides incluem depressão respiratória, constipação e abuso⁽⁴⁾. Foram feitas tentativas de reduzir esses efeitos colaterais através do aumento da seletividade para um dos tipos de receptores de opioides. Pelo menos três receptores – μ , δ e κ , que se ligam estereoespecificamente à morfina – interferem nos mecanismos de micção. Teoricamente, a ação de receptores seletivos ou as modificações dos efeitos mediados por receptores opioides específicos podem apresentar efeitos terapêuticos para o controle da micção.

Tramadol é uma conhecida droga analgésica. Por si só, é um agonista fraco do receptor μ , mas metabolizado em diferentes compostos, alguns dos quais tão eficazes quanto a morfina no receptor μ . No entanto, a droga também inibe a serotonina (5-HT) e a recaptação de noradrenalina⁽¹⁷⁾. Esse perfil é particularmente importante, já que tanto o agonismo do receptor μ quanto a inibição da recaptação de amina podem ser úteis para o tratamento da bexiga hiperativa e HD.

Safarinejad e Hosseini avaliaram num estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, a eficácia e a segurança do tramadol em pacientes com HD idiopática. Um total de 76 pacientes com 18 anos ou mais receberam 100 mg de tramadol de liberação prolongada a cada 12 horas, por 12 semanas. A avaliação clínica foi realizada no início e a cada duas semanas durante o estudo. O tramadol reduziu significativamente ($p < 0,001$) o número de episódios de incontinência por 24 horas, de $3,2 \pm 3,3$ para $1,6 \pm 2,8$, e melhorou os parâmetros urodinâmicos. O principal evento colateral foi a náusea. Eles concluíram que, em pacientes com HD não neurogênica, o tramadol apresentou benefícios clínicos e efeitos urodinâmicos. Porém, o estudo foi posteriormente reformulado devido a erros estatísticos inaceitáveis⁽¹⁸⁾.

Mecanismos da serotonina (5-HT)

Os núcleos motores autonômicos lombossacrais, assim como os somáticos (núcleo de Onuf), recebem um grande impulso serotoninérgico dos núcleos da rafe, e múltiplos receptores 5-HT foram encontrados em locais onde os impulsos aferentes e eferentes do TUI são processados. Os principais receptores que foram implicados no controle da micção são os receptores 5-HT_{1A}, 5-HT₂ e 5-HT₇⁽¹⁹⁾. Existem evidências de facilitação serotoninérgica da micção em ratos; entretanto, a via descendente é essencialmente um circuito inibidor, sendo a 5-HT o neurotransmissor principal.

Especulou-se que os inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS) podem ser úteis no tratamento da HD. Por outro lado, existem relatos que sugerem que os ISRSs





em pacientes continentais podem causar incontinência, particularmente em idosos, e uma das drogas, a sertralina, parece ter mais tendência a provocar incontinência urinária do que as outras⁽²⁰⁾. Pacientes que receberam ISRS apresentaram um risco aumentado (15 de cada 1.000 pacientes) de desenvolvimento de incontinência urinária. Até o momento, não há estudos randomizados controlados que demonstrem o valor dos ISRSs no tratamento da HD.

Duloxetine é um inibidor da recaptação de serotonina e de noradrenalina. Os efeitos da duloxetine foram analisados em um estudo controlado por placebo em mulheres com HD⁽²¹⁾. Foi demonstrado que, em relação ao placebo, a droga melhorou os episódios de incontinência e diminuiu o número de micções, aumentando o intervalo diurno das micções, com melhora dos escores de qualidade de vida. Estudos urodinâmicos não mostraram aumento da capacidade cistométrica máxima ou do volume limiar para HD.

Mecanismos do GABA

Tanto no cérebro como na medula espinhal, o GABA é identificado como o principal neurotransmissor inibitório⁽¹⁾. As funções do GABA parecem ser iniciadas pela sua ligação aos seus receptores inotrópicos, GABA_A e GABA_C, que são canais iônicos de cloreto intrínsecos, e seu receptor metabotrópico GABA_B⁽²²⁾. Tendo em vista o fato de que o bloqueio de receptores GABA_A e GABA_B na medula espinhal e no cérebro⁽²³⁾ estimulou a micção em ratos, a ativação endógena de receptores GABA_{A+B} pode ser responsável pela inibição contínua do reflexo da micção no SNC. Na medula espinhal, os receptores GABA_A são mais numerosos que os receptores GABA_B, exceto no corno dorsal, onde predominam os receptores GABA_B. O relaxamento normal do esfíncter uretral estriado provavelmente é mediado via receptores GABA_A⁽²³⁻²⁴⁾, e os receptores GABA_B apresentam uma influência menor na excitabilidade do neurônio motor⁽²⁵⁾.

Gabapentina foi originalmente desenvolvida como um anticonvulsivante capaz de cruzar a barreira hematoencefálica⁽²⁶⁾. Os efeitos da gabapentina, no entanto, não parecem ser mediados pela interação com receptores GABA, e seu mecanismo de ação permanece controverso⁽²⁶⁾, mesmo tendo sido sugerido que ela aja através da ligação a uma subunidade da unidade $\alpha_2\delta$ dos canais de cálcio dependentes de voltagem. Gabapentina também é muito utilizada não apenas para convulsões e dores neuropáticas, mas também para outras indicações, como ansiedade, distúrbios do sono, devido à sua aparente falta de toxicidade.

Num estudo-piloto, Carbone et al. relataram a ação da gabapentina na HD neurogênica⁽²⁷⁾. Esses investigadores encontraram um efeito positivo sobre os sintomas e melhora significativa dos parâmetros urodinâmicos após o tratamento com gabapentina, e sugeriram que os efeitos da droga deveriam ser mais explorados em estudos controlados, tanto em HD neurogênica quanto não neurogênica. Kim et al. (2004) estudaram os efeitos da gabapentina em pacientes com HD e noctúria, que não respondiam a antimuscarínicos. Eles relataram que 14 de 31 pacientes melhoraram com o uso de gabapentina oral. É possível que a gabapentina e outros ligantes $\alpha_2\delta$ (por exemplo, pregabalina e análogos) venham a ser novas alternativas terapêuticas (28).

Mecanismos da noradrenalina

Neurônios noradrenérgicos no mesencéfalo projetam-se para os núcleos simpáticos, parassimpáticos e somáticos na coluna lombossacra. A ativação vesical através desses tratos noradrenérgicos bulboespinhais pode envolver α_1 -ARs excitatórios, que podem





ser bloqueados por antagonistas de α_1 -ARs⁽²⁹⁾. A doxazosina por via intratecal normalizou a atividade vesical em modelos animais de HD⁽³⁰⁾. Sugeriu-se que a doxazosina tem um sítio de ação a nível da medula espinal e gânglios.

Um local central de ação dos antagonistas de α_1 -ARs tem sido discutido como uma explicação para os efeitos benéficos dessas drogas nos LUTS (especialmente sintomas de armazenamento) associados a hiperplasia prostática benigna (HPB)⁽⁴⁻³¹⁾.

Mecanismos da dopamina

Pacientes com doença de Parkinson podem apresentar HD neurogênica, possivelmente como consequência da depleção de dopamina nigroestriatal e falha da ativação de receptores D1 inibitórios⁽³²⁾. Entretanto, outros sistemas dopaminérgicos podem ativar os receptores D2, facilitando o reflexo da micção. A apomorfina, que ativa tanto receptores D1 como D2, induziu hiperatividade vesical em ratos anestesiados via estimulação dos receptores dopaminérgicos centrais. Os efeitos foram abolidos por transecção infracolicular do cérebro e por administração prévia intraperitoneal de espiroperidol, um bloqueador de receptor de dopamina que atua centralmente. Demonstrou-se que a HD induzida por apomorfina em ratos anestesiados resulta da estimulação sincrônica dos centros da micção no mesencéfalo e na medula espinhal, e que a resposta ocorreu pela estimulação de ambos os receptores D1 e D2. O bloqueio dos receptores centrais de dopamina pode influenciar a micção, mas o potencial terapêutico das drogas com essa ação ainda não foi estabelecido⁽⁴⁾.

Mecanismos dos receptores NK-1

As principais taucinininas endógenas, substância P, neurocinina A (NKA) e neurocinina B (NKB) e seus respectivos receptores NK1, NK2 e NK3 foram demonstrados em diversas regiões do SNC, incluindo aquelas envolvidas no controle miccional⁽³³⁻³⁵⁾.

Aprepitanto, um antagonista do receptor NK-1, utilizado para o tratamento de náusea e vômitos induzidos por quimioterapia⁽³⁶⁾, melhorou significativamente os sintomas de bexiga hiperativa em mulheres pós-menopausa com história de incontinência por urgência ou incontinência mista, conforme demonstrou um estudo-piloto bem desenhado⁽³⁷⁾. Aprepitanto foi em geral bem tolerado e a incidência de efeitos colaterais foi baixa, incluindo boca seca. Outro antagonista do receptor NK-1, a serlopitanto, diminuiu significativamente o número de micções diárias, mas não demonstrou vantagens em relação à eficácia, quando comparada com a tolterodina⁽³⁸⁾. Os resultados desses estudos sugerem que o antagonismo do receptor NK-1 é promissor para o tratamento potencial da bexiga hiperativa, mas até o momento as drogas disponíveis não são muito eficazes.

Alvos periféricos

Existem muitos alvos periféricos a serem observados para controle farmacológico da função vesical⁽³⁹⁾. Apesar de diversas drogas eficazes estarem disponíveis, a maioria delas é menos útil em situações clínicas devido à falta de seletividade para o TUI, podendo ocorrer efeitos colaterais intoleráveis.

Receptores muscarínicos

Os receptores muscarínicos compreendem cinco subtipos, M_1 - M_5 , codificados por





cinco genes distintos, e tanto em bexigas humanas como de animais foi demonstrada a presença de RNAm de todos os subtipos de receptores muscarínicos, com predominância do RNAm que codifica receptores M2 e M3. Estes receptores também estão funcionalmente acoplados a proteínas G, mas os sistemas de transdução de sinal variam⁽³⁹⁻⁴⁰⁾.

O músculo liso detrusor contém receptores muscarínicos principalmente dos subtipos M2 e M3. Os receptores M3 na bexiga são os mais importantes para a contração do detrusor⁽⁴⁾. A contração induzida por carbacol do detrusor humano é mediada por receptores M3 e posteriormente depende substancialmente do fluxo de Ca^{2+} transmembrânico através de canais de cálcio sensíveis a nifedipina, assim como da ativação da via da Rho-quinase⁽⁴¹⁾.

Sugeriu-se que os receptores M2 podem se opor via sistema simpático ao relaxamento muscular liso mediado por β -ARs⁽⁴²⁾. A estimulação do receptor M2 pode ativar também os canais de cátion inespecíficos e inibir os canais K_{ATP} através da ativação da proteína C quinase. Entretanto, o papel funcional dos receptores M2 na bexiga normal ainda não foi esclarecido – em certas doenças, porém, os receptores M2 podem contribuir para a contração da bexiga. Pontari et al. (2004) analisaram amostras de músculo vesical de pacientes com disfunção neurogênica vesical para determinar se o subtipo de receptor muscarínico que controla a contração muda do tipo M3 para M2. Eles concluíram que, apesar de as contrações normais do detrusor serem mediadas pelo receptor de subtipo M3, em pacientes com disfunção vesical neurogênica, as contrações podem ser mediadas por receptores M2.⁽⁴³⁾

Os receptores muscarínicos também podem estar localizados nos terminais nervosos pré-sinápticos e participar da regulação da liberação do neurotransmissor. Receptores pré-juncionais inibitórios muscarínicos foram classificados como M2 em coelhos e ratos, e M4 em cobaias, ratos e bexiga humana⁽³⁹⁾. Receptores muscarínicos pré-juncionais facilitatórios parecem ser do subtipo M1 na bexiga de ratos e coelhos⁽³⁹⁾. A facilitação muscarínica pré-juncional também foi detectada em bexigas humanas. O mecanismo facilitador muscarínico parece ser super-regulado na HD em com secção crônica de medula espinhal. A facilitação dessas preparações é primariamente mediada por receptores muscarínicos M3⁽⁴⁴⁾.

Receptores muscarínicos também foram demonstrados no urotélio e no suburotélio⁽⁴⁵⁻⁴⁶⁾, mas sua importância funcional não foi esclarecida. Sugeriu-se que eles podem estar envolvidos na liberação de um fator inibitório desconhecido⁽⁴⁵⁾ ou diretamente envolvidos na sinalização aferente, e, portanto, alvo dos agentes antimuscarínicos, explicando parte da eficácia dessas drogas no tratamento da HD^(4,47,48).

Antimuscarínicos

Em geral, os antimuscarínicos podem ser divididos em aminas terciárias e quaternárias^(49,50). Eles diferem quanto a lipofilicidade, carga molecular e mesmo no tamanho molecular. Os compostos terciários geralmente apresentam maior lipofilicidade e carga molecular do que os quaternários. Atropina, darifenacina, fesoterodina (e seu metabólito ativo 5-hidroxi-metil-tolterodina), oxibutinina, propiverina, solifenacina e tolterodina são aminas terciárias. São geralmente bem absorvidas pelo trato gastrointestinal e teoricamente capazes de passar para o SNC, dependendo de suas propriedades físico-químicas individuais. Alta lipofilicidade, pequeno tamanho molecular e carga menor aumentarão as possibilidades de atravessar a barreira hematoencefálica, mas em algumas drogas essas características agem ao contrário, através de transporte ativo para fora do SNC. Compostos quaternários de amônia, como propantelina e trospium, não são bem absorvidos, atravessam para o SNC numa extensão limitada, e apresentam baixa incidência de efeitos colaterais no SNC⁽⁵⁰⁾. Eles ainda produzem efeitos colaterais antimuscarínicos periféricos bem conhecidos, tais como





paralisia de acomodação, constipação, taquicardia e boca seca.

Muitos antimuscarínicos são metabolizados pelo sistema enzimático P450 em metabólitos ativos e inativos⁽⁵⁰⁾. As enzimas P450 mais comumente envolvidas são CYP2D6 e CYP3A4. A conversão metabólica cria um risco para as interações entre drogas, resultando em concentração plasmática/efeito do antimuscarínico reduzida(o) (indução enzimática) ou aumentada(o) (inibição enzimática, competição por substrato) e/ou da droga com que interage. Os antimuscarínicos secretados pelos túbulos renais (por exemplo, trospium) podem teoricamente ser capazes de interferir na eliminação de outras drogas, através desse mecanismo.

Os antimuscarínicos ainda são as drogas mais utilizadas para o tratamento de urgência e incontinência por urgência. Mas as drogas atualmente em uso não têm seletividade exclusiva para a bexiga, e os efeitos em outros órgãos podem resultar em efeitos colaterais, limitando seu uso. Por exemplo, todas as drogas antimuscarínicas são contraindicadas em glaucoma de ângulo fechado.

Teoricamente, drogas com seletividade para a bexiga poderiam ser obtidas se o(s) subtipo(s) que controla(m) a contração vesical e aqueles que produzem os principais efeitos antimuscarínicos fossem diferentes. Infelizmente, esse não parece ser o caso. Uma forma de evitar muitos desses efeitos colaterais dos antimuscarínicos é a administração da droga via intravesical. Porém, isso é possível em apenas um número limitado de pacientes.

Receptores adrenérgicos

A. α -ARs

A maioria dos investigadores concorda que existe uma baixa expressão de α -ARs no detrusor humano⁽⁵¹⁾. Malloy et al (1998) demonstraram que dois terços do RNAm de α -ARs eram α_{1D} , e um terço era α_{1A} (não havia α_{1B})⁽⁵²⁾. O papel do α_{1D} -ARs do músculo detrusor na HD não é conhecido.

Sugaya et al. (2002) investigaram os efeitos da tansulosina intratecal (bloqueando $\alpha_{1A/D}$ -ARs) e naftopidil (bloqueando preferencialmente α_{1D} -ARs) na contração vesical isovolumétrica de ratos⁽⁵³⁾. A injeção intratecal de tansulosina ou naftopidil aboliu transitoriamente essas contrações. A amplitude da contração diminuiu com o uso de naftopidil, mas não com o uso de tansulosina. Especulou-se que, além da ação antagonista desses agentes sobre os α_{1A} -ARs no músculo liso prostático, ambas as drogas (em especial, naftopidil) podem também agir na coluna lombossacra (α_{1D} -ARs). Essa observação tem interesse particular ao se considerarem os achados de que na medula espinhal humana predominam sobretudo RNAm de α_{1D} -AR (54).

B. β -ARs

É conhecido há muito tempo o fato de a isoprenalina, um subtipo agonista não seletivo de β -AR, poder relaxar o músculo liso da bexiga⁽⁵⁵⁾. Todos os três subtipos de β -ARs (β_1 , β_2 e β_3) podem ser encontrados no músculo detrusor na maioria das espécies, incluindo humanos⁽⁵¹⁾, e também no urotélio humano⁽⁵⁶⁾. Entretanto, a expressão de RNAm de β_3 -AR (51,57) e as evidências funcionais indicam um papel predominante deste receptor tanto em bexigas normais como neurogênicas⁽⁵¹⁾. O detrusor humano também contém β_2 -ARs, e muito provavelmente ambos os receptores estão envolvidos nos efeitos fisiológicos (relaxamento) da noradrenalina na bexiga^(39,51). O mecanismo geralmente aceito pelo qual β -ARs induzem o relaxamento do detrusor na maioria das espécies é a ativação da adenilato ciclase, com subsequente formação de AMPc. Porém, existem evidências sugerindo que os canais de K^+ da bexiga, em especial canais BK_{Ca} , podem ser mais importantes no





relaxamento mediado por β -AR do que o AMPc⁽⁵⁸⁾. Agonistas β_3 -AR aliviam os sintomas de bexiga hiperativa, relaxando o músculo detrusor, inibindo a atividade contrátil espontânea do detrusor (in vitro: microcontrações; in vivo: contrações não miccionais) e reduzindo a atividade aferente vesical⁽⁵⁹⁾. No entanto, Gillespie e cols. têm questionado a visão aceita do mecanismo e local de ação dos agonistas β_3 -AR, e sugeriram que os efeitos das microcontrações espontâneas ou das não miccionais, em ratos obstruídos, não podem explicar totalmente os efeitos da mirabegrona^(60,61). Assumindo-se que a liberação de acetilcolina (ACh) de terminais colinérgicos durante o enchimento vesical contribui para os sintomas de bexiga hiperativa, o achado de que a ativação dos β_3 -ARs pré-juncionais pode promover downregulation da liberação de ACh, resultando em controle inibitório da atividade parassimpática, pode ser importante^(62,63).

Os efeitos in vivo dos agonistas β_3 -AR na função vesical têm sido estudados em diversos modelos animais. Demonstrou-se que, comparados a outros agentes (incluindo antimuscarínicos), os agonistas β_3 -AR aumentam a capacidade vesical sem alterar a pressão de micção e o volume residual⁽⁶⁴⁾.

Diversos agonistas seletivos β_3 -AR estão atualmente sendo avaliados como tratamentos potenciais da bexiga hiperativa, mas até o momento a única droga aprovada para o tratamento em humanos é a mirabegrona. Os efeitos da mirabegrona em homens e mulheres com bexiga hiperativa foram resumidos em diversas revisões recentes⁽⁶⁵⁻⁶⁹⁾, e também em homens com sintomas de esvaziamento e armazenamento^(70,71).

Canais iônicos

A. Canais de cálcio

Não existem dúvidas de que o aumento do $[Ca^{2+}]_i$ é o processo-chave necessário para a ativação da contração do miócito detrusor. Mas ainda é incerto se esse aumento é causado por influxo do espaço extracelular e/ou por liberação de depósitos intracelulares. Além disso, a importância de cada mecanismo nas diferentes espécies, e o transmissor em particular, ainda não foi firmemente estabelecida⁽⁷²⁾.

Teoricamente, a inibição da entrada de cálcio através de antagonistas de cálcio poderia ser uma maneira atraente de inibir a HD. Entretanto, os estudos clínicos dos efeitos dos antagonistas de cálcio em pacientes com HD são raros. Naglie et al (2002) avaliaram a eficácia do nimodipino em idosos com incontinência por urgência, num estudo cruzado, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, e concluíram que esse tratamento foi insatisfatório⁽⁷³⁾.

Desse modo, as informações disponíveis não sugerem que o tratamento sistêmico com antagonistas de cálcio seja eficaz para o tratamento de HD⁽⁴⁾.

B. Canais de potássio

Os canais de potássio representam outro mecanismo de modulação da excitabilidade das células musculares lisas. Existem diversos tipos de canais de K^+ e pelo menos dois subtipos foram encontrados no detrusor humano: canais K^+ sensíveis a ATP (K_{ATP}) e canais de K^+ ativados por cálcio de condutância alta (BK_{Ca}). Estudos em detrusor humano isolado e no tecido vesical de diversas espécies animais demonstraram que os abridores de canal de K^+ reduzem as contrações espontâneas, assim como as contrações induzidas por carbacol e estímulos elétricos. No entanto, a falta de seletividade dos bloqueadores de canal de K^+ , atualmente disponíveis, pela bexiga versus pelo sistema vascular tem limitado seu uso. A primeira geração de abridores de canal de K^+ , tais como a cromacalina e o pinacidil, é mais potente como inibidores do músculo liso vascular do que do músculo





detrusor⁽³⁹⁾. Não se observou efeito da cromacalina ou do pinacidil sobre a bexiga em estudos de pacientes com lesões da medula espinhal ou HD secundária à obstrução infravesical. Também os abridores de canal de K_{ATP} recentemente desenvolvidos, ditos como seletivos para a bexiga, mostraram resultados negativos em estudos randomizados em pacientes com HD idiopática⁽⁷⁴⁾.

Desse modo, no presente, não existem evidências clínicas que sugiram que os abridores de canal de K^+ sejam uma alternativa terapêutica para HD ou bexiga hiperativa⁽⁴⁾.

Receptores P2X₃ e antagonistas de receptores P2X₃

Durante o enchimento vesical, o urotélio é estirado e o ATP é liberado das umbrella cells, ativando as vias de mecanotransdução, via estimulação de receptores purinérgicos presentes nos nervos sensitivos suburoteliais, iniciando o reflexo da micção e mediando a sensação de enchimento vesical e urgência^(75,76). Receptores P2X são canais iônicos ativados por ligante, e sete subunidades de receptores P2X foram identificadas em estudos moleculares e caracterizadas funcional e farmacologicamente⁽⁷⁷⁻⁷⁹⁾. Fibras nervosas sensitivas que expressam P2X3 foram identificadas em projeção para a lâmina própria, urotélio e músculo liso detrusor⁽⁷⁹⁾, onde este receptor e diversos outros receptores P2X são expressos funcionalmente^(79,80). Receptores P2X3 e P2X2/3 podem ser importantes nas sensações de alteração de volume durante o enchimento vesical normal, e podem participar na redução do limiar de ativação das fibras C em condições fisiopatológicas.

Uma densidade aumentada de P2X3 e fibras nervosas que expressam TRPV-1 foi observada na bexiga de pacientes com HD neurogênica, e após tratamento com resiniferatoxina os pacientes que responderam a ele apresentaram níveis diminuídos de imunorreatividade para TRPV1 e P2X3⁽⁸¹⁾.

Sugeriu-se que o ATP pode ser liberado e agir nos receptores medulares P2X3 e P2X2/3, afetando os sinais aferentes que se originam na bexiga⁽⁸²⁾. O ATP medular pode então constituir um mecanismo endógeno central pré-sináptico purinérgico para regular a transmissão sensitiva visceral. Uma melhor caracterização desse controle espinhal purinérgico das atividades viscerais pode auxiliar no desenvolvimento de antagonistas P2X3 e P2X2/3 para tratar disfunções urológicas, como, por exemplo, HD e bexiga hiperativa⁽⁸²⁾.

Canais iônicos dos receptores de potencial transitório (TRP) e antagonistas de canais TRP

A superfamília dos canais iônicos dos receptores de potencial transitório (TRP) parece estar envolvida na nocicepção e transdução mecanossensitiva de diversos sistemas, e estudos no TUI mostraram que vários canais TRP, incluindo TRPV1, TRPV2, TRPV4, TRPM8 e TRPA1, são expressos na bexiga e podem agir como sensores de estiramento e/ou irritação química⁽⁸³⁻⁸⁹⁾. A expressão de canais TRPV1 e TRPV4 foi observada na bexiga urinária⁽⁹⁰⁻⁹²⁾. TRPV1 está presente e ativo tanto no urotélio como nas fibras nervosas de diversas espécies, incluindo humanos^(93,94). TRPV4 foi inicialmente descrito no urotélio de roedores e humanos⁽⁹⁵⁾. A coexpressão desses dois receptores foi observada em 20% das células uroteliais de ratos⁽⁹⁶⁾. Entretanto, observações recentes mostram que o TRPV4 pode também estar expresso em aferentes vesicais. De fato, ao redor de 30% dos neurônios do gânglio da raiz dorsal L6 que se projetam para a bexiga urinária coexpressam TRPV1 e TRPV4^(97,98). O significado fisiológico dessa observação é desconhecido.

Há muito tempo sabe-se que o TRPV1 está envolvido no surgimento de HD neurogênica após transecção da medula espinhal⁽⁹⁹⁾. O antagonista de TRPV1, GRC 6211,





diminui a HD em ratos após transecção crônica da medula espinhal. Com doses crescentes, é possível obter supressão total da atividade vesical^(100,101) avaliaram os efeitos do antagonista seletivo de TRPV1, JTS-653, na descarga aumentada do nervo pélvico e na pressão intravesical induzida pela infusão intravesical de capsaicina, em ratos anestesiados. A droga significativamente suprimiu ambos os parâmetros. A relevância clínica desse achado certamente será investigada no futuro. Uvin e col encontraram evidência do envolvimento do TRPM8 em modelos de urgência urinária aguda induzida por frio em ratos e camundongos⁽¹⁰²⁾.

Parece haver diversas relações entre a ativação de membros diferentes da superfamília de TRP e LUTS/HD/bexiga hiperativa, e a exploração futura do envolvimento desses canais na função do TUI normal ou disfuncional poderá trazer resultados interessantes. Entretanto, faltam estudos que provem esses conceitos em humanos.

Mecanismos sensitivos da toxina botulínica

A toxina botulínica (BoNT), a neurotoxina produzida pelo *Clostridium botulinum*, consiste em sete subtipos, dos quais o subtipo A (BoNT/A), que apresenta a maior duração de ação, é clinicamente o mais relevante. A BoNT/A é disponível comercialmente em três formas, que diferem quanto à potência relativa: toxina onabotulínica A, toxina abobotulínica A e toxina incobotulínica A. Apesar de existirem diferenças de potência entre as três formas, não há razões para se acreditar que o mecanismo básico de ação seja diferente entre elas. A maioria das informações disponíveis em pesquisa e na clínica foi obtida com o uso da toxina onabotulínica A.

Os mecanismos de ação da BoNT no terminal nervoso foram discutidos por diversos investigadores^(103,104). Em resumo, eles envolvem a clivagem das proteínas de ligação presentes no mecanismo de fusão das vesículas sinápticas da membrana citoplasmática, necessárias para a liberação de neurotransmissores. As proteínas de ligação (o complexo SNARE) incluem a proteína associada ao sinaptossoma de 25 kD (SNAP 25), a sintaptobrevina (proteína de membrana associada à vesícula) e a syntaxina. A BoNT/A cliva a SNAP25, tornando o complexo SNARE inativo⁽¹⁰³⁻¹⁰⁴⁾. No músculo estriado, a paralisia ocorre pela inibição da liberação de acetilcolina (ACh) dos terminais nervosos motores colinérgicos⁽¹⁰³⁾.

Na bexiga humana, a expressão de SNAP-25 foi demonstrada em fibras parassimpáticas, simpáticas e sensitivas⁽¹⁰⁵⁾. Acredita-se que o bloqueio da liberação de ACh desempenha um papel essencial na hipo ou acontratilidade do detrusor que se segue à injeção de BoNT/A na bexiga. Entretanto, a BoNT/A também pode ter efeito sobre as fibras sensitivas, já que metade das fibras sensitivas peptidérgicas expressa SNAP25⁽¹⁰⁵⁾. Foi bem documentado o fato de a BoNT/A poder inibir a liberação pelos nervos sensitivos tanto no cérebro como periféricamente⁽¹⁰⁶⁻¹¹⁰⁾. Além do seu efeito sobre a liberação de neurotransmissor, a BoNT/A quando injetada na parede vesical parece influenciar o perfil dos receptores de importantes neurotransmissores. Apostolidis e col encontraram que os níveis de P2X3 e TRVP1 na mucosa se reduziram quatro semanas após a injeção de BoNT/A, e mais ainda após 16 semanas⁽¹¹¹⁾. A diminuição dos níveis desses receptores parece correlacionar-se com aqueles pacientes que apresentaram redução da urgência após a injeção. Datta e col relataram que pacientes com bexiga hiperativa apresentavam níveis diminuídos de receptores muscarínicos no urotélio e suburotélio e que os níveis de receptores muscarínicos 1 e 3 normalizaram-se após o tratamento com BoNT/A⁽¹¹²⁾. Ainda, eles observaram uma associação inversa do nível de receptores e os sintomas relatados pelos pacientes. A relação entre o perfil de receptores no urotélio e suburotélio e os sintomas dos pacientes indica que esse pode ser um importante mecanismo da BoNT/A.



Referências

1. de Groat WC, Yoshimura N. *Pharmacology of the lower urinary tract. Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001; 41:691-721.
2. de Groat WC, Yoshimura N. *Mechanisms underlying the recovery of lower urinary tract function following spinal cord injury. Prog Brain Res* 2006; 152:59-84.
3. de Groat WC, Yoshimura N. *Anatomy and physiology of the lower urinary tract. Handb Clin Neurol*. 2015; 130:61-108.
4. Abrams P, Cardozo L, Fall M. et al. *Standardisation Subcommittee of the International Continence Society. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: Report from the Standardisation Subcommittee of the International Continence Society. NeuroUrol Urodyn* 2002; 21(2):167-178.
5. Andersson KE. *Potential Future Pharmacological Treatment of Bladder Dysfunction. Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2016 Oct; 119 Suppl 3:75-85.
6. Andersson K-E, Chapple CR, Cardozo L et al. *Pharmacological treatment of urinary incontinence, in Abrams P, Cardozo, Khoury S, Wein A (Eds), Incontinence, 5th International Consultation on Incontinence. ICUD-EAU pp 623-728, 2013.*
7. Andersson KE, Wein AJ. *Pharmacology of the lower urinary tract: Basis for current and future treatments of urinary incontinence. Pharmacol Rev* 2004; 56(4):581-631.
8. Bechis SK, Kim MM, Wintner A, Kreydin, EI. *Differential response to medical therapy for male lower urinary tract symptoms. Curr Bladder Dysfunct Rep* 2015; 10:177-85.
9. Sacco E, Bientinesi R. *Innovative pharmacotherapies for women with overactive bladder: where are we now and what is in the pipeline? Int Urogynecol J* 2015; 26:629-40.
10. Fowler CJ, Griffiths D, de Groat WC. *The neural control of micturition. Nat Rev Neurosci* 2008; 9(6):453-466.
11. Fowler CJ, Griffiths DJ. *A decade of functional brain imaging applied to bladder control. NeuroUrol Urodyn*. 2010; 29(1):49-55.
12. Griffiths DJ. *Cerebral control of bladder function. Curr Urol Rep* 2004; 5(5):348-352.
13. Griffiths D, Derbyshire S, Stenger A Resnick N. *Brain control of normal and overactive bladder. J Urol* 2005; 174(5):1862-1867.
14. Holstege G. *Micturition and the soul. J Comp Neurol* 2005; 493(1):15-20.
15. Sugaya K Nishijima S, Miyazato M, Ogawa Y. *Central nervous control of micturition and urine storage. J Smooth Muscle Res* 2005; 41(3):117-132.
16. Yoshimura N, Miyazato M, Kitta T, Yoshikawa S. *Central nervous targets for the treatment of bladder dysfunction. NeuroUrol Urodyn*. 2014 Jan; 33(1):59-66.
17. Raffa RB, Friderichs E. *The basic science aspect of tramadol hydro-chloride. Pain Rev* 1996; 3:249-271.
18. Safarinejad MR, Hosseini SY. *Safety and efficacy of tramadol in the treatment of idiopathic detrusor overactivity: A double-blind, placebo-controlled, randomized study. Br J Clin Pharmacol* 2006; 61(4):456-463. *Retraction in: Br J Clin Pharmacol*. 2014 Jan; 77(1):216.
19. Ramage AG. *The role of central 5-hydroxytryptamine (5-HT, serotonin) receptors in the control of micturition. Br J Pharmacol* 2006;147(Suppl 2):S120-S131.
20. Movig KL, Leufkens HG, Belitser SV, et al: *Selective serotonin reuptake inhibitor-induced urinary incontinence. Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002; 11(4):271-279.
21. Steers WD, Herschorn S, Kreder KJ et al. *Duloxetine compared with placebo for treating women with symptoms of overactive bladder. BJU Int* 2007; 100(2):337.
22. Chebib M, Johnston GAR. *The 'ABC' of GABA receptors: A brief review. Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999; 26(11):937-940.
23. Pehrson R, Andersson KE. *Effects of tiagabine, a gamma-aminobutyric acid re-uptake inhibitor, on normal rat bladder function. J Urol* 2002; 167(5):2241-2246.
24. Pehrson R, Lehmann A, Andersson KE, et al: *Effects of gamma-aminobutyrate B receptor modulation on normal micturition and oxyhemoglobin induced detrusor overactivity in female rats. J Urol* 2002; 168(6):2700-2705.
25. Rekling JC, Funk GD, Bayliss DA et al: *Synaptic control of motoneuronal excitability. Physiol Rev* 2000; 80(2):767-852.





26. Maneuf YP, Gonzalez MI, Sutton KS et al. Cellular and molecular action of the putative GABA-mimetic, gabapentin. *Cell Mol Life Sci* 2003; 60(4):742-750.
27. Carbone A, Palleschi G, Conte A et al. The effect of gabapentin on neurogenic detrusor overactivity, a pilot study. *Eur Urol* 2003; 2(Suppl):141 (abstract 555).
28. Kim YT, Kwon DD, Kim J, et al. Gabapentin for overactive bladder and nocturia after anticholinergic failure. *Int Braz J Urol* 2004; 30(4):275-278.
29. Yoshiyama M, Yamamoto T, de Groat WC. Role of spinal alpha(1)-adrenergic mechanisms in the control of lower urinary tract in the rat. *Brain Res* 2000; 882(1-2):36-44.
30. Persson K, Pandita RK, Spitsbergen JM, et al: Spinal and peripheral mechanisms contributing to hyperactive voiding in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol* 1998; 275:R1366-R1373.
31. Andersson KE, Gratzke C. Pharmacology of alpha1-adrenoceptor antagonists in the lower urinary tract and central nervous system. *Nat Clin Pract Urol* 2007; 4(7):368-378.
32. Andersson KE. Mechanisms of disease: Central nervous system involvement in overactive bladder syndrome. *Nat Clin Pract Urol* 2004; 1(2):103-108.
33. Covenas R, Martin F, Belda M, et al: Mapping of neurokinin-like immunoreactivity in the human brainstem. *BMC Neurosci* 2003; 4(1):3.
34. Lecci A, Maggi CA. Tachykinins as modulators of the micturition reflex in the central and peripheral nervous system. *Regul Pept* 2001; 101(1-3):1-18.
35. Saffroy M, Torrens Y, Glowinski J, et al. Autoradiographic distribution of tachykinin NK2 binding sites in the rat brain: Comparison with NK1 and NK3 binding sites. *Neuroscience* 2003; 116(3):761-773.
36. Massaro AM, Lenz KL. Aprepitant: A novel antiemetic for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ann Pharmacother* 2005; 39(1): 77-85.
37. Green SA, Alon A, Ianus J et al. Efficacy and safety of a neurokinin-1 receptor antagonist in postmenopausal women with overactive bladder with urge urinary incontinence. *J Urol* 2006; 176(6, Pt 1):2535-2540.
38. Frenkl TL, Zhu H, Reiss T, et al. A multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled trial of a neurokinin-1 receptor antagonist for overactive bladder. *J Urol* 2010; 184(2):616-622.
39. Andersson KE, Arner A. Urinary bladder contraction and relaxation: Physiology and pathophysiology. *Physiol Rev* 2004; 84(3):935-986.
40. Andersson KE. Muscarinic acetylcholine receptors in the urinary tract. *Handb Exp Pharmacol*. 2011; (202):319-44.
41. Schneider T, Hein P, Michel MC. Signal transduction underlying carbachol-induced contraction of human urinary bladder. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 309(3):1148-1153.
42. Hegde SS, Choppin A, Bonhaus D, et al. Functional role of M-2 and M-3 muscarinic receptors in the urinary bladder of rats in vitro and in vivo. *Br J Pharmacol* 1997; 120:1409-1418.
43. Pontari MA, Braverman AS, Ruggieri MR, Sr. The M2 muscarinic receptor mediates in vitro bladder contractions from patients with neurogenic bladder dysfunction. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 286(5): R874-R880.
44. Somogyi GT, Zernova, GV, Yoshiyama M, et al. Change in muscarinic modulation of transmitter release in the rat urinary bladder after spinal cord injury. *Neurochem Int* 2003; 43(1):73-77.
45. Chess-Williams R. Muscarinic receptors of the urinary bladder: Detrusor, urothelial and prejunctional. *Auton Autacoid Pharmacol* 2002; 22(3):133-145.
46. Mansfield KJ, Liu L, Mitchelson FJ, et al. Muscarinic receptor subtypes in human bladder detrusor and mucosa, studied by radioligand binding and quantitative competitive RT-PCR: Changes in ageing. *Br J Pharmacol* 2005; 144(8):1089-1099.
47. Andersson KE, Yoshida M. Antimuscarinics and the overactive detrusor—Which is the main mechanism of action? *Eur Urol* 2003; 43(1):1-5.
48. Yokoyama O, Yusup A, Miwa Y, et al: Effects of tolterodine on an overactive bladder depend on suppression of C-fiber bladder afferent activity in rats. *J Urol* 2005; 174(5):2032-2036.
49. Abrams P, Andersson KE. Muscarinic receptor antagonists for overactive bladder. *BJU Int* 2007; 100(5):987-1006.
50. Guay DR. Clinical pharmacokinetics of drugs used to treat urge incontinence. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42(14):1243-1285.



51. Michel MC, Vrydag W. Alpha(1)-, alpha(2)- and beta-adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate. *Br J Pharmacol* 2006; 147(Suppl 2):S88-S119.
52. Malloy BJ, Price DT, Price RR, et al: Alpha1-adrenergic receptor subtypes in human detrusor. *J Urol* 1998; 160:937-943.
53. Sugaya K, Nishijima S, Miyazato M, et al. Effects of intrathecal injection of tamsulosin and nifedipine, alpha-1A and 1D adrenergic receptor antagonists, on bladder activity in rats. *Neurosci Lett* 2002; 328(1):74-76.
54. Smith MS, Schambra UB, Wilson KH, et al: Alpha1-adrenergic receptors in human spinal cord: Specific localized expression of mRNA encoding alpha1-adrenergic receptor subtypes at four distinct levels. *Brain Res Mol Brain Res* 1999; 63(2):254-261.
55. Andersson, K-E. Pharmacology of lower urinary tract smooth muscles and penile erectile tissues. *Pharmacol Rev*, 45:253, 1993.
56. Otsuka A, Shinbo H, Matsumoto R et al. Expression and functional role of beta-adrenoceptors in the human urinary bladder urothelium. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2008 Jun; 377(4-6):473.
57. Nomiya M, Yamaguchi O. A quantitative analysis of mRNA expression of alpha 1 and beta-adrenoceptor subtypes and their functional roles in human normal and obstructed bladders. *J Urol* 2003; 170(2, Pt 1):649-653.
58. Frazier EP, Peters SLM, Braverman AS et al. Signal transduction underlying control of urinary bladder smooth muscle tone by muscarinic receptors and β -adrenoceptors. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2008; 377: 449.
59. Igawa Y, Michel MC. Pharmacological profile of β 3-adrenoceptor agonists in clinical development for the treatment of overactive bladder syndrome. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2013 Mar; 386(3):177-83.
60. Gillespie JI, Rouget C, Palea S, et al. Beta adrenergic modulation of spontaneous microcontractions and electrical field-stimulated contractions in isolated strips of rat urinary bladder from normal animals and animals with partial bladder outflow obstruction. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2015a Jul; 388(7):719-26.
61. Gillespie JI, Rouget C, Palea S, et al. The characteristics of intrinsic complex micro-contraction activity in isolated strips of the rat bladder. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2015b Jul; 388(7):709-18.
62. Rouget C, Rekik M, Camparo P, et al. Modulation of nerve-evoked contractions by β 3-adrenoceptor agonism in human and rat isolated urinary bladder. *Pharmacol Res*. 2014 Feb; 80:14-20.
63. D'Agostino G, Condino AM, P. Involvement of β -adrenoceptors in the inhibitory control of cholinergic activity in human bladder: Direct evidence by [3H]-acetylcholine release experiments in the isolated detrusor. *Eur J Pharmacol* 2015; 758:115-122.
64. Igawa Y, Aizawa N, Homma Y. Beta3-adrenoceptor agonists: possible role in the treatment of overactive bladder. *Korean J Urol*. 2010 Dec; 51(12):811-8.
65. Chapple CR, et al. Mirabegron in overactive bladder: a review of efficacy, safety, and tolerability. *Neurourol Urodyn*. 2014 Jan; 33(1):17-30.
66. Cui Y, Zong H, Yang C, Yan H, Zhang Y. The efficacy and safety of mirabegron in treating OAB: a systematic review and meta-analysis of phase III trials. *Int Urol Nephrol*. 2014 Jan; 46(1):275-84.
67. Rossanese M, Novara G, Challacombe B, Iannetti A, Dasgupta P, Ficarra V. Critical analysis of phase II and III randomised control trials (RCTs) evaluating efficacy and tolerability of a β 3-adrenoceptor agonist (Mirabegron) for overactive bladder (OAB). *BJU Int*. 2015 Jan; 115(1):32-40.
68. Samuelsson E, et al: Effect of pharmacological treatment for urinary incontinence in the elderly and frail elderly: A systematic review. *Geriatr Gerontol Int*. 2015 May; 15(5):521-34.
69. Warren K, Burden H, Abrams P. Mirabegron in overactive bladder patients: efficacy review and update on drug safety. *Ther Adv Drug Saf*. 2016 Oct; 7(5):204-216.
70. Suarez O, Osborn D, Kaufman M, et al. Mirabegron for male lower urinary tract symptoms. *Curr Urol Rep*. 2013 Dec; 14(6):580-4.
71. Otsuki H, Kosaka T, Nakamura K, et al. β 3-Adrenoceptor agonist mirabegron is effective for overactive bladder that is unresponsive to antimuscarinic treatment or is related to benign prostatic hyperplasia in men. *Int Urol Nephrol*. 2013 Feb; 45(1):53-60.





72. Kajioaka S, Nakayma S, McMurray G, et al: Ca(2) channel properties in smooth muscle cells of the urinary bladder from pig and human. *Eur J Pharmacol* 2002;443(1-3):19-29.
73. Naglie G, Radomski SB, Brymer C et al. A randomized, double-blind, placebo controlled crossover trial of nimodipine in older persons with detrusor instability and urge incontinence. *J Urol* 2002; 167(2 Pt 1):586-590.
74. Chapple CR, Patroneva A, Raines SR. Effect of an ATP-sensitive potassium channel opener in subjects with overactive bladder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study (ZD0947IL/0004). *Eur Urol* 2006; 49: 879-86.
75. Burnstock G. Purinergic signalling in the lower urinary tract. *Acta Physiol (Oxf)*. 2013 Jan; 207(1):40-52.
76. Burnstock G. Purinergic signalling in the urinary tract in health and disease. *Purinergic Signal*. 2014 Mar; 10(1):103-55.
77. North RA, Surprenant A. Pharmacology of cloned P2X receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2000; 40:563-80.
78. Gever JR, Cockayne DA, Dillon MP, Burnstock G, Ford AP. Pharmacology of P2X channels. *Pflugers Arch*. 2006 Aug; 452(5):513-37.
79. Ford AP, Cockayne DA. ATP and P2X purinoceptors in urinary tract disorders. *Handb Exp Pharmacol*. 2011; (202):485-526.
80. Shabir S, Cross W, Kirkwood LA, et al. Functional expression of purinergic P2 receptors and transient receptor potential channels by the human urothelium. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013 Aug 1; 305(3):F396-406.
81. Brady CM, Apostolidis A, Yiangou Y, et al. P2X3-immunoreactive nerve fibres in neurogenic detrusor overactivity and the effect of intravesical resiniferatoxin. *Eur Urol*. 2004 Aug; 46(2):247-53.
82. Ford AP, Udem BJ. The therapeutic promise of ATP antagonism at P2X3 receptors in respiratory and urological disorders. *Front Cell Neurosci*. 2013 Dec 19; 7:267.
83. Araki I, Du S, Kobayashi H, et al. Roles of mechanosensitive ion channels in bladder sensory transduction and overactive bladder. *Int J Urol*. 2008 Aug; 15(8):681-7.
84. Everaerts W, Gevaert T, Nilius B, De Ridder D. On the origin of bladder sensing: Tr(i)ps in urology. *Neurourol Urodyn*. 2008; 27(4):264-73.
85. Andersson KE, Gratzke C, Hedlund P. The role of the transient receptor potential (TRP) superfamily of cation-selective channels in the management of the overactive bladder. *BJU Int*. 2010 Oct; 106(8):1114-27.
86. Skryma R, Prevarskaya N, Gkika D, Shuba Y. From urgency to frequency: facts and controversies of TRPs in the lower urinary tract. *Nat Rev Urol*. 2011 Oct 4; 8(11):617-30.
87. Avelino A et al. Transient receptor potential channels in bladder function. *Acta Physiol (Oxf)*. 2013 Jan; 207(1):110-22.
88. Deruyver Y, Voets T, De Ridder D, Everaerts W. Transient receptor potential channel modulators as pharmacological treatments for lower urinary tract symptoms (LUTS): myth or reality? *BJU Int*. 2015 May; 115(5):686-97.
89. Franken J, Uvin P, De Ridder D, Voets T. TRP channels in lower urinary tract dysfunction. *Br J Pharmacol*. 2014 May; 171(10):2537-51.
90. Tominaga M, Caterina MJ, Malmberg AB, et al. The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. *Neuron*. 1998 Sep; 21(3):531-43.
91. Birder LA, Kanai AJ, de Groat WC, et al. Vanilloid receptor expression suggests a sensory role for urinary bladder epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98(23):13396-13401.
92. Gevaert T, Vriens J, Segal A, et al. Deletion of the transient receptor potential cation channel TRPV4 impairs murine bladder voiding. *J Clin Invest*. 2007 Nov; 117(11):3453-62.
93. Ji RR, Samad TA, Jin SX, et al. p38 MAPK activation by NGF in primary sensory neurons after inflammation increases TRPV1 levels and maintains heat hyperalgesia. *Neuron*. 2002 Sep 26; 36(1):57-68.
94. Charrua A, Reguenga C, Cordeiro JM, et al. Functional transient receptor potential vanilloid 1 is expressed in human urothelial cells. *J Urol*. 2009 Dec; 182(6):2944-50.
95. Janssen DA, Hoenderop JG, Jansen KC, et al. The mechanoreceptor TRPV4 is localized in adherence junctions of the human bladder urothelium: a morphological study. *J Urol*. 2011 Sep; 186(3):1121-7.



96. Kullmann FA, Shah MA, Birder LA, de Groat WC. Functional TRP and ASIC-like channels in cultured urothelial cells from the rat. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2009 Apr; 296(4):F892-901.
97. Cao DS, Yu SQ, Premkumar LS. Modulation of transient receptor potential Vanilloid 4-mediated membrane currents and synaptic transmission by protein kinase C. *Mol Pain.* 2009 Feb 10; 5:5.
98. Charrua A., Boudes M., de Ridder D., et al. TRPV1 and TRPV4 expression in bladder neurons during normal condition and during cystitis. *European Urology Supplements, Volume 11, Issue 1, February 2012, Page e366.*
99. Avelino A, Cruz F. TRPV1 (vanilloid receptor) in the urinary tract: expression, function and clinical applications. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2006 Jul; 373(4):287-99.
100. Santos-Silva A, Charrua A, Cruz CD, et al. Rat detrusor overactivity induced by chronic spinalization can be abolished by a transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) antagonist. *Auton Neurosci.* 2012 Jan 26; 166(1-2):35-8.
101. Kitagawa Y, Wada M, Kanehisa T, et al. JTS-653 blocks afferent nerve firing and attenuates bladder overactivity without affecting normal voiding function. *J Urol.* 2013 Mar; 189(3):1137-46
102. Uvin P, Franken J, Pinto S, et al. Essential role of transient receptor potential M8 (TRPM8) in a model of acute cold-induced urinary urgency. *Eur Urol.* 2015 Oct; 68(4):655-61.
103. Humeau Y, Doussau F, Grant NJ, Poulain B. How botulinum and tetanus neurotoxins block neurotransmitter release. *Biochimie* 2000; 82: 427-46.
104. Chancellor MB, Fowler CJ, Apostolidis A et al. *Drug Insight: biological effects of botulinum toxin A in the lower urinary tract.* *Nat. Clin. Pract. Urol.* 2008; 5: 319-28.
105. Coelho A, Cruz F, Cruz CD, Avelino A. Spread of onabotulinumtoxinA after bladder injection. Experimental study using the distribution of cleaved SNAP-25 as the marker of the toxin action. *Eur. Urol.* 2012; 61: 1178-84.
106. Aoki KR. Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A. *Neurotoxicology* 2005; 26: 785-93.
107. Ikeda Y, Zabbarova I, Birder L et al. Botulinum neurotoxin serotype A suppresses neurotransmitter release from afferent as well as efferent nerves in the urinary bladder. *Eur. Urol.* 2012 Dec; 62(6):1157-64.
108. Lucioni A, Bales GT, Lotan TL, McGehee DS, Cook SP, Rapp DE. Botulinum toxin type A inhibits sensory neuropeptide release in rat bladder models of acute injury and chronic inflammation. *BJU Int.* 2008; 101: 366-70.
109. Meng J, Wang J, Lawrence G, Dolly JO. Synaptobrevin I mediates exocytosis of CGRP from sensory neurons and inhibition by botulinum toxins reflects their anti-nociceptive potential. *J. Cell Sci.* 2007; 120 (Pt 16): 2864-74.
110. Rapp DE, Turk KW, Bales GT, Cook SP. Botulinum toxin type A inhibits calcitonin gen-related peptide release from isolated rat bladder. *J. Urol.* 2006; 175: 1138-42.
111. Apostolidis A, Popta R, Yiangou Y et al. Decreased sensory receptors P2X3 and TRPV1 in suburothelial nerve fibers following intradetrusor injections of botulinum toxin for human detrusor overactivity. *J. Urol.* 2005; 174:977-82; discussion 982-3.
112. Datta SN, Roosen A, Oullen A et al. Immunohistochemical expression of muscarinic receptors in the urothelium and suburothelium of neurogenic and idiopathic overactive human bladders, and changes with botulinum neurotoxin administration. *J. Urol.* 2010; 184: 2578-85.





SEÇÃO CLÍNICA I

VISÃO GERAL DAS ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO





A. ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO DA HIPERATIVIDADE DETRUSORA NEUROGÊNICA COMBINADA COM ESFÍNCTER URETRAL NORMAL, HIPERATIVO OU HIPOATIVO

Autores: Miriam Koschorke, Thomas M. Kessler

Introdução

Os objetivos mais importantes do tratamento de pacientes neurológicos são^(1,2):

- Proteção do trato urinário superior
- Melhora da qualidade de vida
- Obtenção/manutenção da continência urinária

No diagnóstico diferencial de sintomas do trato urinário inferior (LUTS) em pacientes neurológicos, causas relevantes devem ser inicialmente excluídas, como infecção urinária, obstrução infravesical, cálculo ureteral intramural, cálculos vesicais e tumores vesicais, principalmente o carcinoma in situ.

O tratamento de escolha é baseado na sintomatologia (história, questionários validados), diário miccional, exame físico e em outros exames complementares, como ultrassonografia, urofluxometria, avaliação do resíduo pós-miccional, exames laboratoriais e cultura de urina, uretrrocistoscopia, citologia oncótica, estudo urodinâmico (em pacientes com fatores de risco para deterioração do trato urinário superior), estudos neurofisiológicos e cintilografia renal.

1. Hiperatividade detrusora neurogênica em combinação com esfíncter uretral normal

Tratamento não farmacológico

Modificação do estilo de vida: a redução da ingestão de líquidos, especialmente à noite, e o treinamento vesical e do assoalho pélvico/biofeedback podem influenciar no resultado clínico. Em pacientes com hiperatividade detrusora neurogênica, medidas não medicamentosas na maioria das vezes são combinadas com o tratamento farmacológico.





Neuromodulação invasiva e minimamente invasiva: a estimulação percutânea/transcutânea do nervo tibial (percutaneous tibial nerve stimulation – PTNS / transcutaneous tibial nerve stimulation – TTNS)⁽³⁾ e a estimulação nervosa elétrica transcutânea de outros nervos periféricos (transcutaneous electrical nerve stimulation – TENS)⁽⁴⁾ podem ser seguras e eficientes para o tratamento da hiperatividade neurogênica do detrusor, com a vantagem de não levar a retenção urinária e poder, simultaneamente, tratar distúrbios intestinais associados. Entretanto, faltam estudos randomizados controlados com maior nível de evidência para que se possa recomendar rotineiramente essa modalidade de tratamento^(3,4).

Primeira linha de tratamento: antimuscarínicos

- a) **Mecanismo de ação:** as drogas antimuscarínicas inibem competitivamente a ação da acetilcolina nos receptores muscarínicos da parede vesical (M2 e M3), levando ao relaxamento do detrusor, diminuição da pressão intravesical e aumento da capacidade cistométrica. A melhora dos sintomas de armazenamento pode também estar relacionada à ação dos antimuscarínicos nas vias parassimpáticas aferentes.
- b) **Escolha do agente antimuscarínico:** revisões sistemáticas e meta-análises sugerem que a principal distinção entre os diversos antimuscarínicos está vinculada aos diferentes perfis de segurança e tolerabilidade⁽⁵⁻⁷⁾. Em pacientes com doença neurológica, os efeitos colaterais dos antimuscarínicos no sistema nervoso central, incluindo disfunção cognitiva, devem ser levados em consideração, podendo ser inclusive confundidos com sintomas da doença de base. Além disso, é importante avaliar a medicação preexistente antes de prescrever um antimuscarínico, pois medicamentos com propriedades anticolinérgicas podem estar sendo usados concomitantemente, potencializando o dano cognitivo. Em pacientes neurológicos mais suscetíveis, indicam-se preferencialmente os antimuscarínicos com baixa permeabilidade pela barreira hematoencefálica e alta especificidade por receptores muscarínicos da bexiga, como respectivamente o cloreto de trospium e darifenacina/solifenacina.
- c) **Como usar:** a resposta do paciente varia individualmente. Se o efeito apropriado não for alcançado com a dose-padrão durante o tratamento mínimo de um mês, recomenda-se o aumento progressivo da dose, sempre levando em consideração o efeito terapêutico benéfico e os eventos adversos (Tabela). No caso de intolerância ou falta de resultado terapêutico, deve-se tentar pelo menos mais um outro agente antimuscarínico antes de prosseguir para a segunda linha de tratamento^(1,2,8). A combinação de agentes antimuscarínicos pode também ser uma opção para maximizar o resultado.
- d) **Efeitos adversos:** a alta incidência de efeitos anticolinérgicos indesejados é a principal razão da descontinuidade terapêutica. Desse modo, é importante informar os pacientes antes de iniciar o tratamento sobre os principais efeitos colaterais, tais como xerostomia, constipação, visão turva, taquicardia e náuseas. A retenção urinária também pode ocorrer, devendo ser monitorizada.
- e) **Contraindicações:** glaucoma de ângulo estreito, gravidez, doenças obstrutivas do trato intestinal e miastenia gravis.

Outras drogas

Agonistas beta-3: recentemente incorporada como alternativa de tratamento de bexiga hiperativa, tem a vantagem de não causar os típicos efeitos colaterais dos antimusca-



rínicos. O uso combinado de um agonista beta-3 com um agente antimuscarínico parece ser uma opção interessante, especialmente para casos refratários; contudo, mais estudos são necessários para avaliar a eficácia e a segurança dessa associação em pacientes neurológicos. Entre as desvantagens dos agonistas beta-3 apresentam-se os efeitos colaterais cardiovasculares, além da falta de evidência clínica em pacientes com doença neurológica de base⁽¹⁾.

Desmopressina: reduz temporariamente a produção de urina, sendo útil para o tratamento do aumento de pacientes com noctúria e poliúria noturna. Alivia os sintomas por até seis horas. No entanto, a desmopressina deve ser prescrita com cautela a pacientes com mais de 65 anos e/ou com edema de membros inferiores, podendo levar a hiponatremia e/ou insuficiência cardíaca congestiva⁽²⁾. A monitorização periódica dos níveis plasmáticos de sódio é recomendada em longo prazo.

Segunda linha de tratamento: injeções de toxina onabotulínica A no detrusor

Pacientes com hiperatividade detrusora neurogênica refratária ao tratamento comportamental e farmacológico (com falha de pelo menos dois antimuscarínicos) são candidatos à aplicação de toxina onabotulínica A^(9,10).

- a) **Mecanismo de ação:** inibição da liberação pré-sináptica de acetilcolina de nervos eferentes, levando a quimiodenervação temporária do detrusor. Ainda, é muito provável que a toxina onabotulínica A também atue em vias aferentes.
- b) **Como usar:** a toxina onabotulínica do tipo A é atualmente a única toxina botulínica aprovada para indicação urológica. A dose-padrão para hiperatividade detrusora neurogênica é de 200 unidades^(1,2), apesar de poder variar de acordo com a resposta do paciente, entre 100 e 300 unidades. Por meio de cistoscopia rígida ou flexível, realizam-se dez a 30 injeções na parede vesical. É importante ressaltar que as injeções suburoteliais (formando uma bolha na mucosa da bexiga) apresentam eficácia semelhante à das injeções intradetrusoras. Não existe evidência de que as injeções trigonais causem refluxo vesicoureterorrenal⁽⁹⁾.
- c) **Resultados:** a toxina onabotulínica A apresenta ação duradoura, porém reversível em aproximadamente nove meses. A reaplicação periódica mantém o mesmo efeito terapêutico em longo prazo^(1,2,10).
- d) **Efeitos adversos:** surgem após horas ou semanas do tratamento com a toxina onabotulínica A. Os efeitos colaterais mais frequentes incluem infecção urinária e retenção urinária. Podem ocorrer mais raramente distúrbios visuais, dificuldades na deglutição e na fala, tontura e até complicações muito graves como disreflexia autonômica, insuficiência respiratória e fraqueza muscular generalizada.
- e) **Considerações pré e pós-operatórias:** antes do tratamento, deve-se excluir a presença de infecção urinária, assim como informar os pacientes sobre o risco de retenção urinária e da necessidade de cateterismo vesical intermitente. Não parece ser mandatória a antibioticoterapia profilática de rotina, principalmente em razão da crescente resistência bacteriana em nível mundial⁽¹⁰⁾.

O efeito da toxina onabotulínica A torna-se perceptível cinco a dez dias após o tratamento. Em pacientes que urinam espontaneamente, recomenda-se a primeira revisão duas semanas depois com aferição do resíduo pós-miccional. Uma avaliação urodinâmica é importante quatro a 12 semanas após a aplicação da toxina onabotulínica A em pacientes com fatores de risco para deterioração do





trato urinário superior. Apesar de não existirem critérios consensuais para o início do cateterismo vesical intermitente, a presença de resíduo pós-miccional >150 mL e/ou sintomas do trato urinário inferior (LUTS) parece sinalizar a necessidade de esvaziamento vesical assistido.

f) Fatores que podem influenciar o resultado:

Pacientes com redução da complacência vesical podem não responder adequadamente ao tratamento com toxina onabotulínica A devido à alteração anatômica subjacente (deposição de colágeno/fibrose vesical).

Preparo da solução e/ou técnica cirúrgica inadequados: a toxina onabotulínica A deve ser armazenada a baixas temperaturas até ser injetada; a solução não deve ser agitada, pois a estrutura molecular da toxina é muito frágil e pode facilmente perder suas propriedades; as injeções devem ser aplicadas num padrão uniforme e não muito rápido, caso contrário a solução pode refluir pelo orifício da injeção e ser perdida.

O efeito da toxina onabotulínica A pode ser potencializado pelo uso concomitante de bloqueadores neuromusculares e antibióticos aminoglicosídeos, devendo-se ter cuidado quando tais substâncias estiverem sendo usadas pelo paciente⁽⁹⁾.

Outros tratamentos de segunda linha

Neuromodulação sacral (NMS): pode ser uma alternativa eficaz e segura para o tratamento de pacientes neurológicos, mas não existem estudos randomizados controlados e não está claro quais pacientes neurológicos apresentam real benefício⁽¹¹⁾. Desse modo, estudos prospectivos são urgentemente necessários antes de se recomendar e disseminar o uso de neuromodulação sacral em pacientes neurológicos⁽¹²⁾.

Desaferentação sacral (rizotomia dorsal) com ou sem estimulação de raiz sacral anterior (sacral anterior root stimulation – SARS): a desaferentação sacral reduz a hiperatividade detrusora e atualmente é mais utilizada junto com SARS. Essa última foi desenvolvida por Brindley, levando a contração detrusora. É somente indicada a pacientes altamente selecionados com lesão medular completa acima do local de implante, já que a amplitude de estimulação se situa acima do limiar da dor⁽¹⁾.

Tratamento de terceira linha: cirurgia

Ampliação vesical

A ampliação vesical é uma opção válida principalmente para pacientes com hiperatividade detrusora refratária associada a baixa complacência vesical. Diversas técnicas cirúrgicas foram publicadas, com resultados satisfatórios semelhantes. Complicações associadas incluem infecção recorrente do trato urinário, formação de cálculos, fístulas ou formação de divertículos, doenças malignas e distúrbios metabólicos⁽¹⁾.

Derivação urinária

Em casos de tratamento refratário, deve-se considerar a derivação urinária para proteger o trato urinário superior e melhorar a qualidade de vida do paciente.

Derivação continente: existem diversas técnicas para criar um reservatório continente cateterizável (bolsa) e, em geral, o estoma é colocado na cicatriz umbilical devido a razões cosméticas. O canal cateterizável pode ser feito a partir do apêndice cecal (procedimento de Mitrofanoff), de um segmento intestinal (procedimento de Monti e Casa-



le) ou até mesmo da trompa uterina. As complicações mais frequentes são o surgimento de fístulas ou estenoses do canal. O resultado mostra uma boa proteção ao trato urinário superior e uma taxa de continência a curto prazo acima de 80%⁽¹⁾.

Derivação incontinente: é a derivação mais realizada, principalmente em pacientes com destreza manual limitada e/ou com insuficiência renal. Em geral, o conduto ileal é a derivação mais realizada. Para evitar complicações relacionadas ao estoma, são fundamentais: a escolha do local apropriado para a confecção do estoma e a instrução adequada ao paciente sobre o cuidado com o mesmo.

2. Hiperatividade detrusora neurogênica em combinação com esfíncter hiperativo (dissinergia vesicoesfincteriana)

Os pacientes com dissinergia vesicoesfincteriana apresentam um risco aumentado de deterioração do trato urinário superior (em especial pacientes com lesão medular suprossacral e com espinha bífida).

Opções de tratamento

Alfa-bloqueadores: podem melhorar a capacidade de armazenamento vesical e a micção, mas existem poucos dados sobre sua eficácia em pacientes neurológicos.

Cateter vesical de demora/cateterismo intermitente: o cateterismo vesical intermitente é a primeira escolha, mas a decisão depende de diversos fatores, tais como o estado cognitivo, motivação e destreza manual. A preferência pelo cateterismo vesical intermitente se deve a menor taxa de complicações a longo prazo em relação ao cateter vesical de demora, como incrustações dos cateteres e infecções urinárias. Os cateteres suprapúbicos são preferenciais aos transuretrais por não causarem trauma uretral e hipospádia⁽⁸⁾.

Recomendações gerais:

- A frequência de esvaziamento da bexiga deve ser decidida individualmente, em geral, quatro a seis vezes por dia, com volume máximo de esvaziamento de 400-500 mL⁽¹⁾.
- Para o cateterismo intermitente em adultos são usados geralmente cateteres de 12-16 French⁽¹⁾.
- Os cateteres de demora devem ser trocados regularmente a cada quatro a seis semanas para prevenir sua obstrução, incrustação e infecção urinária.
- Considerar o uso de antimuscarínicos em indivíduos com lesões suprossacrais com hiperatividade detrusora, apesar do uso de cateter vesical de demora⁽⁸⁾.

Esfíncterotomia: a incisão parcial do esfíncter pode reduzir a obstrução infravesical sem perder de sua função. O procedimento geralmente precisa ser repetido. Caso ocorra fibrose secundária do colo vesical, pode-se associar a incisão de colo à esfíncterotomia⁽¹⁾.

Outros tratamentos

Procedimentos de neuromodulação (estimulação nervosa elétrica transcutânea, estimulação do nervo tibial e a neuromodulação sacral), injeção da toxina onabotulínica A no esfíncter, dilatação uretral pneumática e stents uretrais.





3. Hiperatividade detrusora neurogênica em combinação com esfíncter hipotivo

Combinado com o tratamento específico da hiperatividade detrusora, o aumento da resistência uretral pode melhorar a continência.

Esses procedimentos podem elevar a pressão intravesical e causar retenção urinária, sendo indicados apenas quando a função vesical puder ser controlada e não houver refluxo vesicoureteral significativo⁽¹⁾.

Opções de tratamento

- **Sling uretral:** prefere-se o uso de material autólogo ao sintético.
- **Esfíncter artificial:** uma opção para pacientes tanto do sexo masculino quanto do feminino.
- **Outros:** injeção submucosa para elevar a resistência; os agentes de “bulking” geralmente não são indicados neste contexto (efeito apenas em curto prazo). Em caso de falha ou contra-indicação cirúrgica, pacientes do sexo masculino podem fazer uso de coletores externos, se necessário⁽¹⁾.

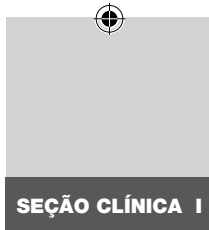
ANTIMUSCARÍNICOS	LIBERAÇÃO	PRESCRIÇÃO	PERMEABILIDADE PELA BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA
Darifenacina	LC	7,5 mg-15 mg 1x/d	Alta
Fesoterodina	LC	4 mg-8 mg 1x/d	Muito baixa
Oxibutinina	LI	2,5 mg-5 mg 2-3x/d	Moderada/alta
	LC	5 mg-20 mg 1x/d	Moderada/alta
	Adesivo transdérmico	Um adesivo a cada 3-4 dias	Moderada/alta
Solifenacina	LC	5 mg-10 mg 1x/d	Moderada
Tolterodina	LI	2 mg-4 mg 1-2x/d	Baixa
	CR	4 mg 1x/d	Baixa
Cloreto de Trosipium	LI	15-20 mg 2x/d	Quase nenhuma
	LC	60 mg 1x/d	Quase nenhuma

Tabela: Principais antimuscarínicos (adaptado de Panicker JN et al.[2])
LI: liberação imediata; LC: liberação controlada; x/d: vezes ao dia



Referências

1. Groen J, Pannek J, Castro Diaz D, Del Popolo G, Gross T, Hamid R, Karsenty G, Kessler TM, Schneider M, t Hoen L, Blok B. Summary of European Association of Urology (EAU) Guidelines on Neuro-Urology. *Eur Urol* 2016; 69:324-33.
2. Panicker JN, Fowler CJ, Kessler TM. Lower urinary tract dysfunction in the neurological patient: clinical assessment and management. *Lancet Neurol* 2015; 14:720-32.
3. Schneider MP, Gross T, Bachmann LM, Blok BF, Castro-Diaz D, Del Popolo G, Groen J, Hamid R, Karsenty G, Pannek J, Hoen L, Kessler TM. Tibial Nerve Stimulation for Treating Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction: A Systematic Review. *Eur Urol* 2015; 68:859-67.
4. Gross T, Schneider MP, Bachmann LM, Blok BF, Groen J, Hoen LA, Castro-Diaz D, Padilla Fernandez B, Del Popolo G, Musco S, Hamid R, Ecclestone H, Karsenty G, Phe V, Pannek J, Kessler TM. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation for Treating Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction: A Systematic Review. *Eur Urol* 2016; 69:1102-11.
5. Madersbacher H, Murtz G, Stohrer M. Neurogenic detrusor overactivity in adults: a review on efficacy, tolerability and safety of oral antimuscarinics. *Spinal Cord* 2013; 51:432-41.
6. Madhuvrata P, Singh M, Hasafa Z, Abdel-Fattah M. Anticholinergic drugs for adult neurogenic detrusor overactivity: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2012; 62:816-30.
7. Buser N, Ivic S, Kessler TM, Kessels AG, Bachmann LM. Efficacy and adverse events of anti-muscarinics for treating overactive bladder: network meta-analyses. *Eur Urol* 2012; 62:1040-60.
8. Drake MJ, Apostolidis A, Cocci A, Emmanuel A, Gajewski JB, Harrison SC, Heesakkers JP, Lemack GE, Madersbacher H, Panicker JN, Radziszewski P, Sakakibara R, Wyndaele JJ. Neurogenic lower urinary tract dysfunction: Clinical management recommendations of the Neurologic Incontinence committee of the fifth International Consultation on Incontinence 2013. *Neurourol Urodyn* 2016; 35:657-65.
9. Wöllner J, Kessler TM. Botulinum toxin injections into the detrusor. *BJU Int* 2011; 108:1528-37.
10. Leitner L, Sammer U, Walter M, Knupfer SC, Schneider MP, Seifert B, Tornic J, Mehnert U, Kessler TM. Antibiotic prophylaxis may not be necessary in patients with asymptomatic bacteriuria undergoing intradetrusor onabotulinumtoxinA injections for neurogenic detrusor overactivity. *Sci Rep* 2016; 6:33197.
11. Wöllner J, Hampel C, Kessler TM. *Surgery Illustrated - surgical atlas sacral neuromodulation*. *BJU Int* 2012; 110:146-59.
12. Kessler TM, La Framboise D, Trelle S, Fowler CJ, Kiss G, Pannek J, Schurch B, Sievert KD, Engeler DS. Sacral neuromodulation for neurogenic lower urinary tract dysfunction: systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2010; 58:865-74.



Visão Geral das Estratégias de Tratamento

B. HIPOATIVIDADE DO DETRUSOR EM COMBINAÇÃO COM: (I) ESFÍNCTER HIPERATIVO, (II) ESFÍNCTER HIPOATIVO (III) ESFÍNCTER NORMAL

Autores: José Carlos Truzzi, Riswan Hamid

Introdução

A micção, sob a óptica funcional, é resultado da relação entre contração detrusora e resistência uretral. Entende-se como uma contração detrusora efetiva, aquela com força e duração suficientes para gerar um fluxo urinário normal. A falha na obtenção dessa contração pelo músculo liso vesical define o déficit contrátil do detrusor. O registro urodinâmico dessa “contração detrusora de força e/ou duração reduzidas, resultando em esvaziamento vesical prolongado e/ou falha em atingir o completo esvaziamento vesical no intervalo de tempo normal” corresponde à definição de hipocontratilidade detrusora adotada pela International Continence Society (ICS)⁽¹⁾. Os sintomas advindos dessa contração ineficaz foram agrupados sob a designação de bexiga hipoativa. O principal objetivo ao se criar o conceito de bexiga hipoativa foi estabelecer uma condição que permitisse identificar e conduzir, ao menos inicialmente, o portador dessa disfunção miccional, sem a necessidade da realização de exames sofisticados ou invasivos e, principalmente, que possibilitassem diferenciá-la da obstrução infravesical, cujos sintomas se sobrepõem na maioria das vezes⁽²⁾. Durante o II International Congress on Underactive Bladder (CURE-UAB 2), referiu-se ao problema como um “conjunto de sintomas complexos sugestivos de hipoatividade detrusora e usualmente caracterizado por tempo de micção prolongado, com ou sem sensação de esvaziamento vesical incompleto, usualmente com hesitação, diminuição da sensação de enchimento, jato fraco, bexiga palpável, esforço ao urinar (sempre), enurese e/ou incontinência urinária de esforço”⁽³⁾.



De acordo com o cenário acima descrito, é importante o reconhecimento da existência de uma terminologia fisiopatológica (déficit contrátil do detrusor), urodinâmica (hipocontratilidade detrusora) e sintomatológica (bexiga hipoativa), ainda que correspondam a estados funcionais transitórios ou definitivos de mau esvaziamento vesical. Na prática, os termos hipocontratilidade detrusora e bexiga hipoativa são os mais empregados na literatura urológica.

Epidemiologia

Não existem dados populacionais que permitam estimar com precisão a prevalência da hipocontratilidade detrusora e da bexiga hipoativa. A falta de especificidade dos sintomas urinários e a necessidade de uma avaliação invasiva, o estudo urodinâmico, nos distanciam do número real de casos. Estimativas têm sido geradas por estudos voltados para a investigação de sintomas do trato urinário inferior (do inglês: Lower Urinary Tract Symptoms – LUTS) em grupos específicos submetidos à avaliação urodinâmica, nos quais não foram identificadas outras causas para a disfunção miccional que não a hipocontratilidade. Um exemplo é o estudo de Jeong et al., no qual, entre 1.179 pacientes com LUTS submetidos a avaliação urodinâmica, 40 homens e 13 mulheres, sem afecção neurológica ou obstrução infravesical anatômica, foram definidos como portadores de hipocontratilidade detrusora (neste caso, não neurogênica e não obstrutiva)⁽⁴⁾.

O envelhecimento vesical é um dos fatores de maior contribuição para o aumento potencial do número de casos de bexiga hipocontrátil. Tal fato pôde ser comprovado em estudos que observaram uma prevalência de hipocontratilidade detrusora de 9% a 28% em pacientes não neurológicos com idade até 50 anos, prevalência essa que aumentou para 48% e 45%, respectivamente, de homens e mulheres com mais de 70 anos. Apesar dessa alta prevalência, compreende-se que a hipocontratilidade detrusora corresponde a um processo patológico, e não à evolução natural do envelhecimento^(5,6).

A hipocontratilidade detrusora pode ainda ser a manifestação vesical em diversas neuropatias. Na esclerose múltipla, 75% a 90% dos pacientes cursarão com alguma disfunção miccional ao longo da vida. Aproximadamente 20% dos portadores de esclerose múltipla apresentam hipocontratilidade detrusora, com mau esvaziamento vesical (Figura 1). Na doença de Parkinson, a disfunção vesical corresponde ao distúrbio autonômico mais frequente. Ainda que a hiperatividade detrusora seja a manifestação mais característica, cerca de 16% desses pacientes apresentam hipocontratilidade do detrusor. Especificamente na doença de Parkinson esse fator pode se associar a fatores obstrutivos como a hiperplasia prostática e/ou à bradicinesia esfinteriana, contribuindo para o mau esvaziamento vesical. Por sua vez, o acidente vascular encefálico, uma das neuropatias mais prevalentes, em sua fase precoce de evolução – o choque cerebral – pode desencadear retenção urinária em aproximadamente 50% dos casos, três quartos dos quais com hipocontratilidade detrusora. Esse padrão vesical tende a se reverter – a maioria dos pacientes desenvolverá hiperatividade detrusora após superado esse primeiro momento. No diabetes mellitus, entre 50% e 80% evoluem com cistopatia, não apenas secundária a alterações neurológicas, mas também da própria musculatura vesical, tendo como consequência a hipocontratilidade detrusora^(2,7).



reduzida contração do detrusor com fluxo urinário reduzido, ou ausente à urodinâmica. Nesse contexto, a hipocontratilidade detrusora pode ser classificada como:

- 1 neurogênica:** a afecção de base que leva à contratilidade deficitária do detrusor é neurológica, podendo estar situada primariamente no neuroeixo, como a esclerose múltipla, herniação discal, doença de Parkinson, trauma raquimedular, neurosífilis, ou lesão dos nervos periféricos decorrente de intervenções cirúrgicas radicais, trauma pélvico, diabetes mellitus e infecção por herpes vírus.
- 2 miogênica:** decorrente da falência contrátil do detrusor, conseqüente a alterações estruturais ou funcionais dessa musculatura, observadas no diabetes mellitus, envelhecimento vesical, ou secundárias a condições urodinâmicas, como a obstrução infravesical crônica.
- 3 idiopática:** quando não se aplicam as possibilidades de etiopatogenia neurogênica ou miogênica.

A hipocontratilidade neurogênica pode ser consequência da alteração funcional de qualquer segmento do sistema nervoso central ou da inervação periférica que supre a eferência miccional. As lesões da porção sacral da medula (principalmente segmentos S2-4) e dos nervos periféricos sacrais representam o quadro clássico de mau funcionamento vesicoesfincteriano com hipocontratilidade detrusora (Figura 2). Nessas situações, além da falha na contração detrusora, o esfíncter uretral pode apresentar-se insuficiente, ou manter-se em posição fixa e representar uma obstrução parcial ou total à drenagem vesical. No entanto, patologias que acometem estruturas cerebrais e medulares suprassacrais também podem desencadear hipocontratilidade detrusora. Falhas no compartilhamento e integração de informações de diversas áreas do cérebro talvez levem a alterações no reconhecimento de informações de percepção do enchimento vesical e na transmissão desses impulsos para sítios ligados ao esvaziamento, os quais podem gerar distúrbios no processo de esvaziamento vesical e nos sintomas decorrentes desse processo. Em lesões raquimedulares cervicais, a hipocontratilidade detrusora é observada em até 17% dos casos⁽⁸⁾.

A teoria miogênica assume que não existe uma limitação na estimulação neural do músculo. Entretanto, a hipótese miogênica não define se a disfunção está restrita à atividade celular ou à musculatura detrusora como um todo. Na fisiopatologia da hipocontratilidade detrusora miogênica, as etapas envolvidas desde a transmissão dos impulsos nervosos, via ativação do sistema colinérgico, conversão mitocondrial do ATP, liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático e ativação do complexo actina-miosina, podem estar comprometidas⁽⁹⁾. A integração entre milhões de células musculares, a transmissão intercelular, o papel coordenador da contração de células intersticiais e a interação entre miócitos e fibras elásticas e viscoelásticas são fundamentais para produção da força expulsiva da urina.

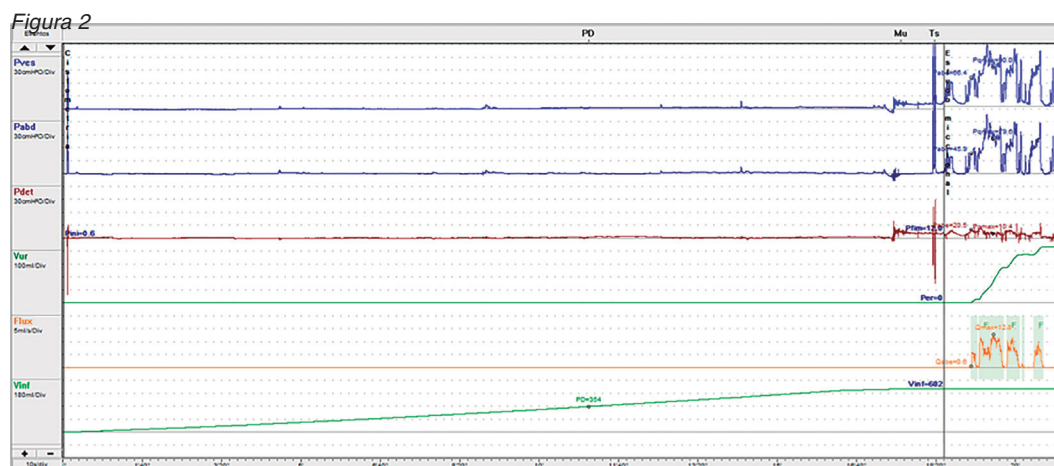
Somada à falta de informações precisas sobre a história natural, incidência, prevalência e fatores associados, a heterogeneidade de situações em que a bexiga hipocontrátil se manifesta nos induz a pensar que grande parte das vezes estamos diante de uma etiopatogenia multifatorial. Um exemplo é a maior frequência com que a bexiga hipocontrátil é observada em idosos. Nesse grupo etário há potencialmente maior envolvimento neurológico, com decréscimo no conteúdo axonal, redução da atividade parassimpática (reconhecida pela diminuição da contagem de fibras acetilcolinesterase positivas), aumento do limiar para sensação de enchimento vesical, redução proporcional na relação músculo–colágeno e conseqüente alteração da citoarquitetura vesical⁽²⁾. Nas mulheres, a privação estrogênica e prolapso genitais podem ser adicionados à gênese da má contração do músculo vesical. Nos idosos do sexo masculino, pode-se somar o aumento do volume prostático, o qual po-





tencialmente proporciona obstrução à drenagem urinária (Figura 3). A obstrução infravesical classicamente está relacionada à deterioração da capacidade contrátil detrusora. Modelos experimentais de obstrução aguda evidenciaram distensão vesical e hipertrofia muscular seguida de falência contrátil. Há um processo cíclico de isquemia com queda superior a 50% do fluxo sanguíneo normal, seguida de reperfusão com liberação de espécies reativas ao oxigênio, infiltrado de tecido colágeno, células imunológicas e redução na expressão de proteínas de junção celular⁽¹⁰⁾. Ainda que supostamente tais alterações também ocorram na bexiga humana, há uma carência de evidências na literatura correspondente.

A cistopatia diabética é outro exemplo de fisiopatologia mista. Esta é dependente do nível de controle glicêmico, tempo de evolução e gravidade da doença. Sua fisiopatologia agrega um componente misto, neurológico e muscular. No âmbito neurológico, o diabetes promove uma desmielinização segmentar, degeneração axonal e isquemia com comprometimento funcional da inervação autonômica. Não apenas a capacidade contrátil do detrusor se encontra comprometida, mas também há déficit da sensação de enchimento vesical. As células musculares, por sua vez, sofrem redução da capacidade contrátil e consequentemente da efetividade no processo de esvaziamento vesical. Do ponto de vista molecular, há aumento na expressão de filamentos finos de proteínas, mudanças na sinalização intracelular e distribuição de receptores. Entre outros eventos observados na hipocontratibilidade detrusora do diabético temos: liberações de substâncias reativas ao oxigênio, alterações ultraestruturais das células musculares do detrusor, bem como redução na sua densidade em comparação com a matriz extracelular e infiltrado de tecido conectivo^(2,7,9).



Masc, 49 a – pós-operatório de exérese de sarcoma pélvico – hipocontratibilidade detrusora

Diagnóstico de bexiga hipoativa/hipocontrátil

Bexiga hipoativa é uma definição clínica estabelecida com base em dados da anamnese e exame físico, com o objetivo de possibilitar o seu diagnóstico e abordagem inicial, sem a necessidade da realização de exames complementares. O impasse advém da constatação de que muitos dos sintomas manifestados por portadores de bexiga hipoativa são compartilhados entre homens e mulheres com obstrução infravesical. Alguns estudos retrospectivos buscaram identificar uma maior prevalência de determinados sintomas do trato urinário inferior na vigência da bexiga hipoativa^(11,12).





Urgência miccional, hesitação pré-miccional, fluxo urinário reduzido, esforço miccional, noctúria, aumento do número de micções, necessidade de compressão suprapúbica para completar o esvaziamento vesical são os sintomas mais usualmente reportados. O fato é que, tal qual descrito previamente, tais sintomas se sobrepõem àqueles manifestados por pacientes com obstrução infravesical. Em um estudo retrospectivo conduzido por Gamie et al.⁽¹¹⁾, foram comparados os sintomas apresentados por homens e mulheres com hipocontratilidade detrusora sem obstrução infravesical, obstrução infravesical sem hipocontratilidade detrusora e normais (sem obstrução ou hipocontratilidade) de acordo com achados urodinâmicos. Homens com hipocontratilidade apresentaram de modo mais usual sensação de bexiga palpável, ausência ou diminuição da sensação de enchimento vesical, necessidade de realizar esforço para urinar, enurese e incontinência urinária de esforço se comparados àqueles com obstrução infravesical. Por sua vez, mulheres com hipocontratilidade detrusora apresentaram, além dos sintomas manifestados pelos seus pares do sexo masculino, marcante redução do fluxo urinário. Uma limitação desse estudo foi a não inclusão de pacientes com hipocontratilidade detrusora e obstrução infravesical concomitante, bem como de portadores de hiperatividade detrusora. Outro estudo comparativo de mulheres com hiperatividade detrusora e hipocontratilidade ou normocontratilidade na fase de esvaziamento evidenciou que a hesitação pré-miccional, o fluxo urinário lento, a intermitência, o esforço no final da micção, o gotejamento terminal e a sensação de esvaziamento incompleto são mais frequentes quando há concomitância da hiperatividade detrusora, com hipocontratilidade na fase de esvaziamento vesical⁽¹²⁾.

Ainda que o estudo urodinâmico não seja obrigatório na avaliação da bexiga hipoativa, ele corresponde ao único método de avaliação objetiva da função contrátil do detrusor e que possibilita diferenciar hipocontratilidade de processos obstrutivos infravesicais. A dinâmica da micção é produto da força gerada pela contração detrusora e pela resistência uretral, na qual se entende atuar diretamente o aparelho esfíncteriano. À medida que a pressão detrusora se eleva e o fluxo aumenta, a resistência uretral diminui, atingindo seu menor valor no momento em que se atinge o fluxo urinário máximo. Muitas vezes, em uma mesma condição etiopatogênica, sintomas de mau esvaziamento vesical podem representar associação de obstrução infravesical e hipocontratilidade. É o caso dos sintomas decorrentes do aumento do volume prostático, em que a obstrução infravesical pode coexistir com hipocontratilidade detrusora e os sintomas de ambas condições serem praticamente indistinguíveis (Figura 3). A fluxometria livre, muito utilizada pelo seu caráter não invasivo, não possibilita distinguir entre processos obstrutivos e hipocontratilidade. O mesmo se aplica à avaliação do volume residual pós-miccional.

O I International Congress on Underactive Bladder, realizado em 2015, definiu hipocontratilidade detrusora como reduzida eficiência miccional, caracterizada por baixa contração detrusora com fluxo urinário diminuído ou ausente⁽³⁾. Esse consenso admitiu não haver dados que apoiem uma definição específica para mulheres, jovens e crianças. Do ponto de vista funcional, a hipocontratilidade vesical corresponde à falha da contração detrusora mediante uma resistência uretral normal. De modo geral, a força de contração detrusora avaliada pela pressão intravesical gerada durante a fase miccional é o parâmetro mais utilizado nas avaliações urodinâmicas.

Na fase miccional da avaliação urodinâmica, no estudo pressão-fluxo, o valor da pressão detrusora no momento do fluxo máximo possibilita classificar a contratilidade detrusora em homens adultos a partir de métodos como o Nomograma de Schäfer (relação da resistência uretral linear passiva – Lin PURR), o Fator Watts e o Índice de Contratilidade da bexiga (BCI).





O Nomograma de Schäfer divide os graus de obstrução infravesical em sete áreas. A cada uma dessas áreas é atribuída uma força de contração detrusora, o que auxilia na diferenciação entre hipocontratilidade detrusora e obstrução infravesical (Figura 1). A linha de resistência uretral caracteriza a relação entre pressão detrusora e fluxo.

O Fator Watts (FW) é obtido a partir da fórmula matemática: $FW = [(P_{det} + a)(V_{det} + b) - ab]/2p$, em que V_{det} é velocidade de encurtamento detrusor e a e b constantes ($a = 25$ cmH₂O, $b = 6$ mm/s). Ele mede a potência detrusora por unidade de superfície vesical, sendo o valor $7W/m^2$ aceito como hipocontratilidade.

O BCI, por ser fácil de calcular, é mais utilizado, em que $BCI = P_{det} @ Q_{max} + 5Q_{max}$. Um BCI >150 é considerado forte; BCI 100-150, normal; e BCI <100, fraco.

Os três métodos de avaliação supradescritos são altamente correspondentes. Tanto o Fator Watts como o BCI não avaliam graus de obstrução infravesical e, portanto, não permitem distinguir ambas as situações (obstrução e hipocontratilidade) ou sua coexistência. Ao serem analisados outros parâmetros urodinâmicos em homens, comparando indivíduos pertencentes aos extremos do estudo pressão-fluxo, ou seja, situados no percentil 10 e supostamente hipocontráteis, e no percentil 90, compatíveis com obstrução infravesical, os hipocontráteis apresentaram maior capacidade cistométrica média e maior volume residual, menor eficiência miccional, menor volume miccional, menores fluxos urinários máximo e médio, índice de contratilidade vesical e pressão detrusora no fluxo máximo reduzidos⁽¹³⁾. Esses achados estão em conformidade com os obtidos no estudo de Gammie et al.⁽¹¹⁾ em que houve maior volume à sensação de enchimento vesical, maior capacidade cistométrica e maior pressão abdominal durante o fluxo máximo e menor volume miccional em homens e mulheres com hipocontratilidade quando comparados a portadores de obstrução infravesical.

Tratamento do detrusor hipoativo

O tratamento do detrusor neuropático hipoativo (DNH) não está bem definido e a história natural não é bem conhecida. Ele deve ser individualizado em relação às expectativas do paciente, com o objetivo de facilitar o esvaziamento vesical e prevenir complicações como infecções do trato urinário, frequência, noctúria e/ou incontinência por transbordamento, e para melhorar a qualidade de vida.

O tratamento deve considerar o padrão de funcionamento esfinteriano, que pode ser hipoativo, hiperativo ou normoativo.

Tratamento conservador

Pode-se oferecer ao paciente apenas observação cuidadosa como tratamento de escolha para aqueles assintomáticos ou para aqueles que não desejarem nenhum tratamento ativo.

A fisioterapia do assoalho pélvico (FAP) tem sido sugerida como alternativa para pacientes selecionados, com resultados extrapolados a partir da literatura pediátrica relativa à disfunção miccional. Apesar de o DNH não corresponder a disfunção miccional, a FAP pode ser útil para relaxar o assoalho pélvico, diminuindo a resistência uretral e facilitando o esvaziamento⁽¹⁴⁾.

De outro lado, pacientes com volumes residuais elevados devem ser encorajados a realizar micção programada ou dupla, para diminuir o resíduo pós-miccional.





Tratamento farmacológico

Diversas medicações têm sido utilizadas para detrusor hipoativo.

Parassimpaticomiméticos

Estes agentes estimulam diretamente os receptores muscarínicos da bexiga e incluem o betanecol e carbacol. Inibidores da anticolinesterase como distigmine, piridostigmine e neostigmine podem potencialmente aumentar a acetilcolina endógena nos receptores muscarínicos, aumentando desse modo a contratilidade do detrusor.

Na prática clínica atual, uma meta-análise de seis estudos randomizados utilizando betanecol e carbacol não revelou nenhuma melhora significativa dos volumes urinados, nos resíduos pós-miccionais e nas taxas de fluxo, em relação ao placebo ou à observação⁽¹⁵⁾. A distigmina comparada a placebo num estudo randomizado não mostrou melhor resultado que o placebo, enquanto outro estudo revelou que os pacientes pioraram em relação ao placebo⁽¹⁵⁾. Por outro lado, os parassimpaticomiméticos apresentam efeitos colaterais significativos como vermelhidão, náuseas, vômitos, diarreia, cólicas gastrointestinais, broncoespasmo, cefaleia, salivação, sudorese, distúrbios visuais e, raramente, parada cardíaca⁽¹⁵⁾.

Atualmente, não existem evidências significativas da efetividade dos parassimpaticomiméticos para o tratamento do DNH.

Alfabloqueadores

Podem-se utilizar alfabloqueadores em homens para reduzir a resistência do colo vesical através do relaxamento do músculo liso, desse modo permitindo uma manobra de Valsalva mais eficaz para o esvaziamento vesical. O papel dos alfabloqueadores em mulheres é controverso, tendo em vista as dúvidas sobre presença e/ou quantidade de receptores alfa-adrenérgicos na região do colo vesical no sexo feminino.

Cateterismo vesical intermitente

Trata-se do principal método empregado para pacientes neurológicos com esvaziamento vesical incompleto e complicações, como infecções recorrentes do trato urinário ou incontinência urinária por transbordamento. Recomenda-se a utilização de autocateterismo a cada quatro a seis horas, para obter volumes drenados <500 ml.

Tratamento cirúrgico

Existem inúmeras técnicas cirúrgicas que podem ser empregadas para facilitar o esvaziamento vesical.

Conduto cateterizável/Cateter de demora

Os condutos cateterizáveis (ex.: Mitrofanoff ou Monti) representam uma alternativa interessante quando o paciente é incapaz de cateterizar sua uretra devido a limitações físicas⁽¹⁶⁾.

Por outro lado, para pacientes com comorbidades, risco cirúrgico elevado ou que não queiram se submeter a um procedimento cirúrgico, pode-se optar pelo uso de cateter de demora para drenagem vesical. Nessa situação, o cateter suprapúbico é preferível, com o objetivo de evitar complicações uretrais, como estenose, hipospádias e erosão uretral. É importante ressaltar que o cateterismo de demora deve apenas ser considerado em situações de exceção, pois o risco de complicações em longo prazo é superior em comparação ao cateterismo intermitente⁽¹⁷⁾.





Neuromodulação sacral

A neuromodulação sacral (NMS) vem sendo utilizada em pacientes com retenção urinária crônica não obstrutiva idiopática. Ela parece restaurar a micção através da modulação das vias aferentes pélvicas/perineais. Postula-se que altera as vias aferentes através do aumento da atividade parassimpática na bexiga, ao mesmo tempo em que inibe os componentes simpáticos uretrais e somáticos esfinterianos do reflexo miccional, levando a relaxamento do colo vesical e melhora do esvaziamento vesical. Apesar de resultados promissores dessa técnica em pacientes com doenças neurológicas, o seu uso permanece off-label^(18,19). Estudos clínicos randomizados e controlados ainda são necessários para definir o papel da NMS em paciente com DNH.

Ressecção transuretral da próstata

As evidências para o uso de ressecção transuretral da próstata (RTUP) em pacientes com hiperplasia prostática benigna e detrusor neuropático hipoativo são limitadas. Alguns estudos demonstraram melhora do escore médio IPSS e da qualidade de vida após RTUP em pacientes selecionados com hipocontratilidade detrusora⁽²⁰⁾. Contudo, Thomas et al. verificaram que a falha do tratamento cirúrgico e o fluxo urinário reduzido foram desfechos associados a hipocontratilidade detrusora em homens submetidos a RTUP⁽²¹⁾.

Cistoplastia redutora

Relatou-se que a cistoplastia redutora em homens com bexiga acontrátil e de grande capacidade melhora a contratilidade do detrusor. Entretanto, esse aspecto foi mostrado em apenas um estudo e não existem evidências atuais que apoiem esse tipo de tratamento⁽²²⁾.

Mioplastia do detrusor com latissimus dorsi

Relatou-se o uso de transferência livre do músculo latissimus dorsi autólogo para a bexiga com melhora do esvaziamento vesical⁽²³⁾. Essa técnica foi inicialmente relatada há 20 anos. Entretanto, os resultados a longo prazo são desconhecidos e, desse modo, no momento, não é recomendada como opção de tratamento.

Tratamento de alterações esfinterianas concomitantes

Tratamento do esfíncter hipoativo

Agentes de Bulking/Injetáveis

As taxas de sucesso variam de 20 a 50%, com o uso de colágeno e polidimetilsiloxano em curto prazo. A alta taxa de falha em médio e longo prazo, com necessidade de reaplicações, limita o uso desses agentes na prática urológica⁽²⁴⁾.

Slings

Os slings do colo vesical têm sido utilizados principalmente na população pediátrica, com taxa de sucesso ao redor de 70%⁽²⁵⁾. Os principais problemas incluem falha e dificuldade de sondagem devido à angulação da uretra. Mais recentemente, os slings sintéticos de uretra média têm sido utilizados com êxito na incontinência neuropática feminina, com taxa de sucesso ao redor de 60% em dez anos⁽²⁶⁾.





Esfíncter urinário artificial (EA)

O tratamento com maiores taxas de sucesso para a incontinência urinária de esforço secundária à hipoatividade esfinteriana de causa neurogênica é o EA. O sistema AMS O mesmo é composto de três componentes: um cuff (manguito), uma bomba de controle e um reservatório. Estudos em pacientes neurológicos indicam taxas de sucesso superiores a 70%, mas com necessidade frequente de procedimentos adicionais (reintervenção)⁽²⁶⁾. O local de implantação do cuff é motivo de controvérsias (periuretral vs. colo vesical), especialmente em pacientes que realizam cateterismo vesical intermitente.

Fechamento do colo vesical

Utilizado como último recurso e combinado com estoma cateterizável ou cateter suprapúbico, com taxas de sucesso ao redor de 75%. A principal desvantagem é a irreversibilidade e a perda de acesso secundário à bexiga⁽²⁷⁾. Em mulheres, pode ser realizado por via vaginal interpondo-se um retalho de Martius entre o colo vesical e a parede anterior da vagina para evitar a formação de fístulas.

Tratamento do esfíncter hiperativo

Esfínterectomia externa

Caso não tratada, a dissinergia detrusor-esfinteriana (DDE) tem uma taxa de complicação de 50%, incluindo uroseps, hidronefrose, cálculos e refluxo, que podem levar à deterioração da função renal. A esfínterectomia externa representa uma alternativa para pacientes selecionados, especialmente quando não há possibilidade de realização de cateterismo vesical intermitente pelo paciente ou pelos cuidadores⁽²⁸⁾. As complicações incluem infecção, sangramento e disfunção erétil. Pode ser necessária a incisão do colo vesical tardiamente para tratamento da dissinergia do colo vesical.

Toxina botulínica (TB)

A injeção de toxina onabotulínica no esfíncter uretral externo pode facilitar o esvaziamento vesical em pacientes com DNH. Entretanto, os efeitos são temporários e a necessidade frequente de reaplicações limitou o uso desse tratamento na prática urológica. Segundo Liao et al., a falha do tratamento com TB no esfíncter externo pode estar relacionada à dificuldade do paciente em realizar manobra de Valsalva⁽²⁹⁾.

Perspectivas futuras

Uma revisão recente de Van Koveringe et al.⁽³⁰⁾ sugeriu novas estratégias de pesquisa em modelos animais. Novas terapias têm sido consideradas, incluindo prostaglandina E2 (PGE2), que pode aumentar a contração do detrusor e relaxar a uretra. Ela também pode aumentar a atividade aferente estimulando as vias urotelial e miogênica.

A capsaicina e a resiniferatoxina podem estimular a atividade vesical via ativação do canal V1 transitório potencial do receptor (transient receptor potential – TRP). De acordo com dados animais, os agonistas de TRPV1 podem estimular a atividade das vias uroteliais e miogênicas e ter efeitos diretos no detrusor⁽³¹⁾. O uso de fator de crescimento tipo insulina e o fator de crescimento neural estão sendo estudados quanto à melhora da função muscular e nervosa no trato urinário inferior. Células-tronco e terapia genética podem representar um campo futuro de pesquisa.





Recentemente, uma fundação internacional de apoio foi fundada para aumentar a consciência sobre bexiga hipoativa entre profissionais de saúde e permitir parcerias público-privadas para fomentar linhas de pesquisa⁽³²⁾. Ela apresenta um portal on-line que inclui materiais e vídeos profissionais (www.underactivebladder.org).

Conclusão

A hipocontratilidade detrusora neurogênica representa uma condição complexa e, provavelmente, sub-relatada. O manejo do paciente depende do grau de comprometimento da contratilidade detrusora e do padrão de disfunção esfinteriana. Não houve avanços significativos em termos de tratamentos medicamentosos nas últimas décadas. Entretanto, há um interesse crescente em novas linhas de pesquisa clínica, que poderão trazer alternativas inovadoras para a prática urológica no futuro.

Referências

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, van Kerrebroeck P, Victor A, Wein A, Standardisation Sub-committee of the International Continence S. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn.* 2002; 21(2):167-178.
2. Chapple CR, Osman NI, Birder L, van Koeveeringe GA, Oelke M, Nitti VW, Drake MJ, Yamaguchi O, Abrams P, Smith PP. The underactive bladder: a new clinical concept? *Eur Urol.* 2015; 68(3):351-353.
3. Dewulf K, Abraham N, Lamb LE, Griebing TL, Yoshimura N, Tyagi P, Veerecke A, Bartolone SN, Zwaans BM, De Ridder D, Diokno A, Chancellor MB. Addressing challenges in underactive bladder: recommendations and insights from the Congress on Underactive Bladder (CURE-UAB). *Int Urol Nephrol.* 2017 Feb 23. doi: 10.1007/s11255-017-1549-3. [Epub ahead of print]
4. Jeong SJ, Kim HJ, Lee YJ, Lee JK, Lee BK, Choo YM, Oh JJ, Lee SC, Jeong CW, Yoon CY, Hong SK, Byun SS, Lee SE. Prevalence and Clinical Features of Detrusor Underactivity among Elderly with Lower Urinary Tract Symptoms: A Comparison between Men and Women. *Korean J Urol.* 2012; 53(5):342-8.
5. Osman NI, Chapple CR, Abrams P, Dmochowski R, Haab F, Nitti V, Koelbl H, van Kerrebroeck P, Wein AJ. Detrusor underactivity and the underactive bladder: a new clinical entity? A review of current terminology, definitions, epidemiology, aetiology, and diagnosis. *Eur Urol.* 2014; 65:389-398.
6. Resnick NM, Yalla SV, Laurino E. The pathophysiology of urinary incontinence among institutionalized elderly persons. *N Engl J Med.* 1989; 320:1-7.
7. Daneshgari F, Liu G, Birder L, Hanna-Mitchell AT, Chacko S. Diabetic bladder dysfunction: current translational knowledge. *J Urol.* 2009; 182 (6 Suppl):S18-26.
8. Kaplan SA, Chancellor MB, Blaivas JG. Bladder and sphincter behavior in patients with spinal cord lesions. *J Urol.* 1991; 146(1):113-7.
9. Smith PP, Birder LA, Abrams P, Wein AJ, Chapple CR. Detrusor underactivity and the underactive bladder: Symptoms, function, cause-what do we mean? ICI-RS think tank 2014. *Neurourol Urodyn.* 2016; 35(2):312-7.
10. Greenland JE, Brading AF. Urinary bladder blood flow changes during the micturition cycle in a conscious pig model. *J Urol.* 1996; 156:1858-1861.
11. Gammie A, Kaper M, Dorrepaal C, Kos T, Abrams P. Signs and symptoms of detrusor underactivity: an analysis of clinical presentation and urodynamic tests from a large group of patients undergoing pressure flow studies. *Eur Urol.* 2016; 69(2):361-369.
12. Stav K, Shilo Y, Zisman A, Lindner A, Leibovici D. Comparison of lower urinary tract symptoms between women with detrusor overactivity and impaired contractility, and detrusor overactivity and preserved contractility. *J Urol.* 2013; 189(6):2175-2178.
13. Oelke M, Rademakers KL, van Koeveeringe GA; FORCE Research Group, Maastricht & Hannover. Unravelling detrusor underactivity: Development of a bladder outlet resistance-Bladder contractility nomogram for adult male patients with lower urinary tract symptoms. *Neurourol Urodyn.* 2016;





- 35(8):980-986.
14. Van Koeveringe GA, Vahabi B, Andersson KE, Kirschner-Herrmans R, Oelke M. Detrusor underactivity: a plea for new approaches to a common bladder dysfunction. *NeurourolUrodyn*. 2011; 30(5):723-8.
 15. Barendrecht MM, Oelke M, Laguna MP, Michel MC. Is the use of parasympathomimetics for treating an underactive urinary bladder evidence-based? *BJU Int*. 2007; 99(4):749-52.
 16. Chulamorkodt NN, Estrada CR, Chaviano AH. Continent urinary diversion: 10-year experience of Shriners Hospitals for Children in Chicago. *J Spinal Cord Med*. 2004; 27 Suppl 1:S84-7.
 17. Weld KJ, Wall BM, Mangold TA, Steere EL, Dmochowski RR. Influences on renal function in chronic spinal cord injured patients. *J Urol*. 2000 Nov; 164(5):1490-3.
 18. Kessler TM, La Ramboise D, Trelle S, Fowler CJ, Kiss G, Pannek J, Schurch B, Sievert KD, Engeler DS. Sacral neuromodulation for neurogenic lower urinary tract dysfunction: systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2010 Dec; 58(6):865-74.
 19. Averbeck MA, Gomes CM. Worldwide Utilization Patterns of Sacral Neuromodulation for Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction. *Current Bladder Dysfunction Reports*
 20. December 2016, Volume 11, Issue 4, pp 356-364.
 21. Seki N, Kai N, Seguchi H, Takei M, Yamaguchi A, Naito S. Predictives regarding outcome after transurethral resection for prostatic adenoma associated with detrusor underactivity. *Urology*. 2006 Feb;67(2):306-10.
 22. Thomas AW, Cannon A, Bartlett E, Ellis-Jones J, Abrams P. The natural history of lower urinary tract dysfunction in men: minimum 10-year urodynamic followup of transurethral resection of prostate for bladder outlet obstruction. *J Urol*. 2005 Nov;174(5):1887-91.
 23. Kinn AC. The lazy bladder--appraisal of surgical reduction. *Scand J Urol Nephrol*. 1985; 19(2):93-9.
 24. Stenzl A, Ninkovic M, Willeit J, Hess M, Feichtinger H, Schwabegger A, Colleselli K, Pavelka M, Ander H, Bartsch G. Free neurovascular transfer of latissimus dorsi muscle to the bladder. I. Experimental studies. *J Urol*. 1997 Mar; 157(3):1103-8.
 25. Myers JB, Mayer EN, Lenherr S; Neurogenic Bladder Research Group (NBRG.org).
 26. Management options for sphincteric deficiency in adults with neurogenic bladder. *Transl Androl Urol*. 2016 Feb; 5(1):145-57.
 27. Chrzan R1, Dik P, Klijn AJ, de Jong TP. Sling suspension of the bladder neck for pediatric urinary incontinence. *J Pediatr Urol*. 2009 Apr; 5(2):82-6.
 28. Farag F, Koens M, Sievert KD, De Ridder D, Feitz W, Heesakkers J. Surgical treatment of neurogenic stress urinary incontinence: A systematic review of quality assessment and surgical outcomes. *Neurourol Urodyn*. 2016 Jan; 35(1):21-5.
 29. Kranz J, Anheuser P, Rausch S, Fechner G, Braun M, Müller SC, Steffens JA, Kälble T. Continent ileovesicostomy after bladder neck closure as salvage procedure for intractable incontinence. *Cent European J Urol*. 2014; 66(4):481-6.
 30. Sorokin I, De E. Options for independent bladder management in patients with spinal cord injury and hand function prohibiting intermittent catheterization. *Neurourol Urodyn*. 2015 Feb; 34(2):167-76. doi: 10.1002/nau.22516. Epub 2013 Oct 22.
 31. Liao YM, Kuo HC (2007) Causes of failed urethral botulinum toxin A treatment for emptying failure. *Urology* 70(4):763-766.
 32. van Koeveringe GA, Rademakers KL, Birder LA, Korstanje C, Daneshgari F, Ruggieri MR, et al. Detrusor underactivity: pathophysiological considerations, models and proposals for future research. *ICI-RS. Neurourology and Urodynamics* 2014. 2013; 33(5): 591-6.
 33. Andersson KE. Detrusor underactivity/underactive bladder: new research initiatives needed. *J Urol*. 2010; 184(5):1829-30.
 34. Chancellor DD. Advancing underactive bladder research through public-private collaboration. *Int Urol Nephrol*. 2014; 46 Suppl 1: S45-46.



C. CATETERISMO VESICAL INTERMITENTE: CONCEITOS E APLICAÇÕES

Autores: Marcio Augusto Averbeck, Helmut Madersbacher

Introdução

O cateterismo intermitente (CI) representa, atualmente, o tratamento de escolha para promover o esvaziamento vesical em pacientes com retenção urinária crônica. Para tal, um cateter é introduzido periodicamente por via uretral, ou através de um conduto cateterizável, e removido logo após o esvaziamento completo da bexiga. Sempre que possível, o cateterismo deveria ser realizado pelo próprio paciente (autocateterismo) ou por seu cuidador⁽¹⁾. O cateterismo intermitente (CI) é usualmente indicado a pacientes neurológicos, com objetivos de preservação da função do trato urinário superior e melhora da incontinência urinária e da qualidade de vida. Além disso, o CI pode promover uma maior independência do paciente, auxiliando no processo de reabilitação⁽²⁾. Apesar desses benefícios evidentes, o CI não é um método desprovido de complicações.

Considerações históricas e desenvolvimento da técnica de cateterismo intermitente

A técnica do CI foi introduzida pela primeira vez em 1947 pelo neurocirurgião Sir Ludwig Guttmann, na época coordenador do centro de reabilitação Stoke-Mandeville (Reino Unido), com o objetivo de esvaziar rotineiramente a bexiga de pacientes com lesões medulares agudas (fase de choque medular). Inicialmente, foi proposta técnica estéril, que envolvia o uso de materiais e luvas estéreis. Naquele momento, o método se mostrou complexo e oneroso, com indicação limitada fora do ambiente hospitalar⁽³⁾.

No outro lado do Atlântico, nos Estados Unidos, o urologista Jack Lapidès (1972) propôs a técnica chamada de cateterismo intermitente limpo (CIL), adotando cateteres de PVC reutilizáveis para o esvaziamento vesical. Com esse propósito, um cateter reutilizável era enxaguado em água corrente, limpo e armazenado após cada procedimento⁽⁴⁾. Durante o CIL, não se utilizam luvas e a pessoa encarregada de realizar a introdução do cateter na bexiga era orientada a lavar bem as mãos com água e sabão antes de executar o cateterismo. Lapidès enfatizou que “muito mais importante é a frequência do CIL em 24 horas do que a técnica estéril”. Ele recomendou o cateterismo a cada três a quatro horas, de forma a remover rapidamente as bactérias que eram eventualmente introduzidas na bexiga.

O cateterismo vesical intermitente sob condições estéreis, como foi introduzido por Sir Ludwig Guttmann, foi subsequentemente aplicado apenas em unidades de terapia intensiva e salas cirúrgicas. Contudo, o princípio proposto por ele foi implementado na prática clínica através da técnica conhecida como “cateterismo asséptico”, especialmente na





Europa. Com esse objetivo, cateteres estéreis, com embalagens especiais, são utilizados e descartados logo após cada procedimento. A embalagem externa com área específica de abertura proporciona a remoção do cateter estéril que é introduzido na uretra (com ou sem uma bainha plástica interna auxiliar), sem a necessidade de tocar com as mãos a superfície deslizante do cateter (técnica “no-touch”).

Nas duas últimas décadas, os cateteres foram aprimorados em termos de material, design e embalagem. Inicialmente, antes da introdução de cateteres hidrofílicos, havia a necessidade de lubrificação com gel específico para evitar lesões de mucosa uretral. Em 1983, Jan Utas desenvolveu a “tecnologia de superfície urotônica”, que foi a base para o desenvolvimento dos cateteres hidrofílicos: um revestimento especial da superfície do cateter o tornava deslizante em contato com água, facilitando sua introdução através da uretra⁽⁵⁾.

Os cateteres hidrofílicos têm uma camada de polímero, que recobre sua superfície e possui alta afinidade pela água. Essas características formam uma superfície deslizante que facilita a entrada do cateter na uretra. O desenvolvimento desses cateteres facilitou a técnica no-touch, proporcionando benefícios em termos de menor contaminação externa⁽⁶⁾.

Para ativar o revestimento hidrofílico, era necessário adicionar água antes da introdução do cateter. Mais recentemente, novos produtos foram desenvolvidos, com líquido estéril pré-embalado com o cateter, sendo conhecidos como “cateteres prontos para uso”. Dessa forma, o armentário para realizar o cateterismo asséptico evoluiu com o surgimento dos cateteres revestidos (hidrofílicos) e, posteriormente, com os produtos prontos para uso.

Segundo as diretrizes da European Association of Urology (EAU), da International Consultation on Incontinence (ICI), da American Urological Association (AUA) e do National Institute for Health Care Excellence (Nice), o cateterismo intermitente é consistentemente considerado o método mais seguro de esvaziamento da bexiga em pacientes com retenção urinária no que diz respeito a complicações urológicas, qualidade de vida e custos para o sistema de saúde⁽⁷⁾. No entanto, os estudos sobre diferentes técnicas de cateterismo vesical, incluindo comparativos, trazem métodos heterogêneos. De outro lado, as técnicas e os materiais empregados não são adequadamente descritos. Assim, a padronização da terminologia é um pré-requisito para melhorar o nível de evidência das recomendações existentes.

Há evidências conflitantes sugerindo que o uso de cateteres hidrofílicos está associado a menor risco de infecções urinárias sintomáticas em pacientes neurorológicos⁽⁸⁾. Contudo, os custos associados podem representar uma limitação para a disseminação desses materiais em diferentes comunidades.

TABELA 1: TÉCNICAS DE CATETERISMO INTERMITENTE⁽⁷⁾

Cateterismo intermitente limpo: um cateter reutilizável é usado para promover o esvaziamento vesical em intervalos regulares de tempo. Recomenda-se a limpeza das mãos com água e sabão (o uso de luvas não é necessário para o autocateterismo).

Cateterismo intermitente asséptico: um cateter estéril (uso único) é utilizado para promover o esvaziamento vesical em intervalos regulares de tempo, através de técnica no-touch. Tanto cateteres revestidos como não revestidos podem ser utilizados. Cateteres prontos para uso têm a vantagem de facilitar o processo.

Cateterismo intermitente estéril: atualmente esta técnica somente é utilizada em ambiente hospitalar, particularmente em unidades de tratamento intensivo ou salas cirúrgicas, para procedimentos diagnósticos ou terapêuticos. Na prática clínica, o cateterismo estéril foi substituído pelo cateterismo asséptico.





Complicações do cateterismo intermitente

Um dos principais motivos de sucesso do CI é a redução das infecções urinárias sintomáticas e a preservação da função renal em comparação ao cateterismo de demora. Entretanto, o CI é um método crônico e pode estar associado a complicações em longo prazo.

As complicações mais comuns ligadas ao CI são as infecções urinárias recorrentes, lesões de mucosa uretral, estenoses de uretra e falsos trajetos^(9,10). As possíveis complicações relacionadas às técnicas de cateterismo vesical estão listadas na Tabela 2.

TABELA 2: POSSÍVEIS COMPLICAÇÕES ASSOCIADAS A CATETERISMO VESICAL INTERMITENTE OU CATETERISMO DE DEMORA^(11,12)

Infecção urinária recorrente ou persistente
Lesão de mucosa uretral
Estenose de uretra
Falso trajeto
Dor/desconforto
Cálculo vesical
Estenose de meato uretral
Perfuração vesical
“Knotting” (retenção do cateter no interior da bexiga)
Epididimite
Redução da complacência vesical
Hidronefrose
Refluxo vesicoureteral

Wyndaele & Maes realizaram um estudo retrospectivo com um período de seguimento médio de sete anos e demonstraram que 20% dos pacientes que fazem CIL (cateteres de PVC sem revestimento + lubrificante) tiveram algum tipo de complicação em longo prazo. Lesões de uretra foram mais frequentes em homens, incluindo estenoses e falsos trajetos⁽⁹⁾.

Perrouin-Verbe e col. também avaliaram a incidência de complicações do CI em longo prazo. Vinte e oito por cento dos pacientes desenvolveram infecções urinárias sintomáticas. Em acompanhamento de pelo menos cinco anos, a taxa de epididimites foi de 28,5% e a de estenoses de uretra (requerendo ou não tratamento), de 19%⁽¹⁰⁾.

A frequência adequada de cateterismos e a educação sobre técnica e higiene, bem como o tratamento efetivo para evitar altas pressões intravesicais, estão entre os fatores mais importantes para prevenir infecções do trato urinário inferior em pacientes neurológicos⁽¹³⁾.

Complicações do cateterismo intermitente em comparação com o cateterismo de demora

O cateterismo de demora pode cursar complicações semelhantes às daquelas do CI. Entretanto, a frequência dessas complicações é mais elevada nos pacientes em cateterismo de demora, incluindo cistite, pielonefrite, hidronefrose, fibrose e espessamento da parede vesical, trauma uretral, sangramento, uretrite e cálculo urinário.

Complicações especificamente relacionadas ao cateterismo uretral de demora incluem: formação de fístula uretral e disfunção do colo vesical ou do esfíncter externo da uretra⁽¹⁴⁾.

Vários estudos compararam as técnicas de CI e cateterismo de demora. Shekelle et al. realizaram uma revisão sistemática dos fatores de risco para infecções do trato urinário inferior (ITUs) em adultos com lesões de medula espinhal e incluíram 22 estudos⁽¹⁵⁾. Esses autores verificaram que pacientes em CI tiveram menos episódios de ITUs do que





aqueles em cateterismo de demora. Além disso, o uso de cateteres de demora foi um fator de risco para o desenvolvimento de sépsis. Outros estudos relataram resultados similares, com uma taxa até seis vezes maior de ITUs em pacientes com cateteres de demora em comparação com CI^(1,16,17). Mais recentemente, o grupo Cochrane procurou fazer uma revisão sistemática, em que 14 estudos foram revistos para comparar as taxas de ITUs entre diferentes técnicas de cateterismo (demora versus CI)⁽¹⁸⁾. Contudo, os resultados foram inconclusivos devido à heterogeneidade metodológica e estatística.

Ku et al. estudaram retrospectivamente a influência do método de manejo vesical em 140 pacientes lesados medulares (LM) e verificaram que o CI foi um fator de risco independente para a ocorrência de orquiepididimites em comparação ao cateterismo de demora (67% versus 25% no seguimento de 17 anos do estudo)⁽¹⁹⁾. Em contraste, outro estudo com acompanhamento de longo prazo avaliou 316 homens com lesões medulares e descreveu maior risco de estenose uretral, epididimite e abscesso periuretral no grupo com cateteres de demora em comparação ao CI⁽¹⁾.

Cálculos renais são mais frequentes em pacientes lesados medulares em comparação com a população geral. A relação entre a prevalência de litíase renal e o método de esvaziamento vesical é variável na literatura. Chen e col.⁽²⁰⁾ verificaram que aproximadamente 7% dos pacientes lesados medulares apresentam o primeiro cálculo renal dentro de dez anos da lesão. Ku et al.⁽²¹⁾ avaliaram retrospectivamente os fatores de risco para formação de litíase urinária em 140 homens lesados medulares ao longo de 17 anos e verificaram que cálculos renais eram mais frequentes em pacientes com cateteres de demora em comparação àqueles que realizavam cateterismo intermitente ou tinham micção espontânea. Lesão medular completa (transecção de medula) também foi um fator de risco independente para formação de cálculos renais. Outros estudos com acompanhamento de longo prazo^(1,22,23) também relataram um risco aumentado de litíase renal em pacientes que faziam uso de cateter de demora em comparação ao CI, apesar desse achado não ser invariável na literatura⁽²⁴⁾.

Adicionalmente, uma alta incidência de cálculos vesicais (até 30%) tem sido relatada em pacientes usuários de cateteres de demora⁽¹⁾. Em um grupo de 457 pacientes com LM⁽²⁵⁾, o risco anual absoluto de formação de cálculos na bexiga com cateteres de demora transuretrais ou suprapúbicos foi de 4% versus 0,2% em pacientes que faziam CI. A ocorrência de um cálculo ao longo do acompanhamento de um ano quadruplicava o risco de formação de novos cálculos (para 16%) no grupo de cateterismo de demora. Outros estudos demonstraram um aumento de três vezes⁽¹⁷⁾, ou até mesmo maior⁽¹⁾, no risco de ocorrência de litíase vesical em usuários de cateteres de demora.

Hidronefrose e refluxo vesicoureteral têm sido relatados mais frequentemente entre usuários de cateteres de demora em comparação ao CI, com taxas entre 30 e 38%⁽¹⁾. Possivelmente, esses achados são secundários ao espessamento da parede e redução da complacência vesical, resultados da presença crônica de corpo estranho⁽²⁶⁾.

Igawa et al.⁽¹²⁾ descreveu hipospádias iatrogênicas causadas pela tração inadvertida de cateteres uretrais de demora. Em mulheres com disfunção neurogênica do trato urinário inferior (DNTUI), uma complicação frequente é o extravasamento de urina ao redor do cateter. De outro lado, lesões uretrais podem ser causadas por cateteres maiores e a fixação imprópria pode se relacionar à formação de abscesso, fístula, divertículo ou hipospádias iatrogênicas. Em um estudo que avaliou 35 mulheres com LM, com período de acompanhamento de dois a 12 anos, identificou-se que, entre as 13 pacientes usuárias de cateteres de demora, 92% desenvolveram incontinência ao redor do cateter devido a lesões uretrais, incompetência esfinteriana ou disfunção vesical. Entre as 22 pacientes tratadas com CI, nenhuma se tornou incontinente ao longo do período do estudo⁽²⁷⁾.





Estudos comparando cateteres convencionais (não revestidos) versus hidrofílicos

De Ridder e col. realizaram um estudo clínico randomizado que incluiu 123 pacientes LM, comparando o CI com cateteres hidrofílicos versus cateteres convencionais com lubrificante. Nesse estudo, ITU foi definida como sinais e sintomas de infecção, com necessidade de tratamento com antibiótico. Contudo, não se relatou quais sintomas foram considerados nessa definição. Após um ano de acompanhamento, houve mais ITUs sintomáticas no grupo que usou cateteres convencionais em comparação ao grupo de cateteres hidrofílicos (82% versus 64%, respectivamente; $p = 0,02$)⁽⁸⁾. Apenas 57 dos 123 pacientes completaram o protocolo de 12 meses do estudo (46%).

Bjerklund Johansen e col.⁽²⁸⁾ avaliaram a percepção e satisfação de pacientes com DNTUI que usavam cateteres convencionais para CI quanto a um período de teste com cateteres hidrofílicos. De 409 pacientes recrutados para o estudo, 378 (283 homens e 95 mulheres; idade média: 43,5 anos) completaram o período de 12 dias de teste com cateteres hidrofílicos. A satisfação dos pacientes foi avaliada através de uma escala analógico-visual com sete tópicos. O principal achado do levantamento foi que mais de 50% dos pacientes expressaram interesse em continuar com o cateter hidrofílico, por benefícios em termos de satisfação, manuseio e tempo necessário para realizar o CI⁽²⁸⁾.

Vapnek e col. compararam a incidência de hematúria, piúria e ITUs sintomáticas em pacientes usuários de cateteres hidrofílicos versus cateteres convencionais⁽²⁹⁾. Sessenta e dois pacientes masculinos, a maioria com LMs e realizando autocateterismo no manejo da DNTUI, foram randomizados em dois grupos de tratamento. ITU foi definida como a presença 100 mil unidades formadoras de colônias (UFC)/ml e pelo menos um sintoma, como febre, calafrios, aumento da espasticidade ou mal-estar. Culturas positivas na ausência de sintomas não foram consideradas ITUs sintomáticas. Quarenta e nove pacientes (79%) completaram o período de acompanhamento de 12 meses do estudo. O número de pacientes que deixou o protocolo não foi diferente entre os grupos de tratamento. No final do estudo, houve menos hematúria e ITUs sintomáticas em relação ao período inicial no grupo de cateteres hidrofílicos (o que não ocorreu no grupo controle com cateteres convencionais) ($p = 0,027$).

Diokno e col. conduziram um estudo piloto para avaliar a satisfação dos pacientes com determinado cateter hidrofílico para CI, o qual incluiu 16 pacientes novos e 25 pacientes previamente usuários de cateteres convencionais⁽³⁰⁾. Quatro pacientes novos e oito previamente usuários de cateteres convencionais saíram precocemente do protocolo. Entre os pacientes novos que completaram o estudo, 75% relataram estar satisfeitos com o CI e demonstraram interesse em continuar com o cateter proposto. No grupo de usuários prévios de cateteres convencionais, 81% tiveram opinião mais favorável em relação ao cateter hidrofílico, tendo em vista a sua conveniência e praticidade de uso.

Mais recentemente, Chartier-Kastler e col. avaliaram se o design discreto de um cateter hidrofílico compacto poderia auxiliar na melhora da qualidade de vida entre usuários de CI, em comparação aos cateteres convencionais⁽³¹⁾. Em estudo randomizado, multicêntrico, cruzado, com dois períodos de tratamento de seis semanas (\pm três dias) foi realizado. No total, 125 pacientes com DNTUI foram incluídos no levantamento em 17 centros distintos – 118 iniciaram o protocolo. O impacto na qualidade de vida (QoL) foi avaliado através de questionário validado (ISC-Q). Demonstrou-se um escore aumentado de QoL entre os usuários do cateter compacto. Verificou-se uma diferença média de 17 pontos, favorecendo o grupo cateter compacto em comparação ao grupo cateter convencional ($p < 0,001$). Sessenta e três por cento dos pacientes relataram preferência pelo cateter compacto, apesar da experiência prévia de sucesso com cateteres convencionais.

Clark e col.⁽³²⁾ estudaram a relação custo-efetividade do CI com cateteres hidrofílicos





versus cateteres convencionais em pacientes com LMs. Um modelo probabilístico de Markov foi construído para comparar os custos e a QoL, levando em consideração as possíveis complicações do tratamento crônico. O modelo fez a predição de que um paciente LM com 36 anos de idade e retenção urinária crônica viveria 1,4 ano adicional se utilizasse cateteres hidrofílicos em comparação aos cateteres convencionais, com um custo adicional de 2.100 libras esterlinas. O número de ITUs ao longo da vida seria reduzido em 16%. Entretanto, é importante ressaltar que esse estudo considerou dados hospitalares locais para analisar a incidência de ITUs e construir o modelo, não sendo possível extrapolar os resultados para outros países.

Prieto et al.⁽³³⁾ realizaram uma revisão sistemática para avaliar estratégias para reduzir complicações em usuários de CI. Trinta e um estudos foram analisados (13 ensaios clínicos randomizados e 18 ensaios com tratamento cruzado). Segundo os autores, tendo em vista a heterogeneidade dos estudos e limitações metodológicas, não seria possível estabelecer se a incidência de ITUs (e outras complicações, como hematúria) poderia ser afetada pelo tipo de cateter utilizado ou por sua reutilização. Essa revisão sistemática não incluiu apenas estudos com pacientes LMs, mas também subgrupos de pacientes com esclerose múltipla, meningioma e aumento benigno da próstata.

Li et al.⁽³⁴⁾ conduziram revisão sistemática e metanálise de estudos clínicos randomizados comparando cateteres hidrofílicos versus convencionais para CI em pacientes com LMs. Cinco estudos foram incluídos na metanálise (com 462 pacientes). Houve menor incidência de ITUs no grupo de pacientes que utilizou cateteres hidrofílicos em comparação ao grupo que utilizou cateteres convencionais (OR=0,36; 95% CI, 24%-54%; P<0,0001). Também houve menor incidência de hematúria no grupo cateterismo hidrofílico (OR=0,57; 95% CI, 35%-92%; P=0,001).

Os estudos acima mencionados, embora não definitivos, sugerem fortemente que o uso de CI com cateteres hidrofílicos oferece vantagens em relação à praticidade, à qualidade de vida e ao menor índice de ITUs.

Técnica do CI e estratégias para evitar complicações

Os pacientes que realizam CI limpo devem ser orientados sobre a importância de lavar bem as mãos com água e sabão antes do procedimento⁽³⁶⁾. Além disso, é recomendável a limpeza da região do meato uretral externo antes da inserção do cateter.

O paciente pode adotar diferentes posições para fazer o cateterismo (sentado, deitado ou de pé), dependendo das limitações físicas e do local onde o procedimento é realizado⁽¹¹⁾. As mulheres podem usar um espelho projetado para melhor visualização do meato uretral, o que é especialmente importante na fase inicial do treinamento. O cuidado fornecido por equipe multidisciplinar é recomendado para avaliar a técnica e educar os membros da família e/ou cuidadores sobre a importância de evitar a contaminação externa. Folhetos de informações impressas e vídeos educacionais podem ajudar no processo educativo. Nos casos de déficit motor, que pode impossibilitar o autocateterismo, os membros da família ou cuidadores podem assumir a responsabilidade de realizar o CI⁽¹¹⁾.

O número de cateterismos indicados por dia depende principalmente da ingestão de líquidos, mas geralmente é de quatro a seis vezes por dia. Um número menor de IC em 24 horas pode resultar em infecções urinárias, enquanto cateterismos muito frequentes podem aumentar o risco de complicações uretrais^(11,37). A frequência do CI pode ser ajustada de acordo com os parâmetros urodinâmicos (complacência da bexiga e pressão do detrusor). A distensão da bexiga deve ser evitada (> 400 ml), a fim de impedir infecções urinárias⁽³⁷⁾.

Bacteriúria assintomática é um achado frequente em pacientes neurológicos que dependem do CI^(9,10). Não há indicação de realizar exames de urina de rotina nesses pa-





cientes. A bacteriúria assintomática não deve ser tratada, exceto quando o paciente necessita de procedimentos urológicos (cirúrgicos ou endoscópicos)^(38, 39).

A profilaxia antibiótica de rotina também não é justificada. Embora reduza a incidência de bacteriúria assintomática, não há evidências de que ela promova redução das ITUs sintomáticas⁽⁴⁰⁾. De outro lado, sintomas não específicos, como exacerbação da espasticidade (e dificuldade para introdução do cateter na uretra), piora da incontinência, febre, dor abdominal e/ou lombar, podem sugerir ocorrência de ITU em pacientes com LMs. Nesses casos, a cultura de urina é útil para guiar o tratamento antimicrobiano⁽⁴⁰⁾. Sempre que um paciente com LM apresenta episódios de ITU sintomática, a técnica do CI deve ser revista^(11,37). Os cateteres hidrofílicos e a técnica no-touch (CI asséptico) devem ser considerados para pacientes que apresentam complicações recorrentes do CI limpo.

TABELA 3: RECOMENDAÇÕES

Bacteriúria assintomática não deve ser tratada, exceto nos casos em que o paciente necessite de manipulações cirúrgicas ou endoscópicas.

Deve-se reforçar a técnica do CI sempre que um paciente neurológico apresentar episódios de UTI sintomática. O cateterismo intermitente asséptico também deve ser considerado para pacientes que apresentam complicações recorrentes do CIL.

Lembrar de sinais e sintomas não específicos de ITU em pacientes com lesões medulares, tais como exacerbação da espasticidade, dificuldade para introdução do cateter, agravamento da incontinência, febre, dor abdominal e/ou lombar.

Certifique-se de que o paciente em regime de CI não esteja apresentando distensão exagerada da bexiga, o que é um fator de risco para ITUs recorrentes. A ingestão controlada de líquidos via oral e a adequação da frequência do IC são aspectos fundamentais no manejo do paciente.

Conclusões

A introdução do CI representou uma pedra angular no manejo urológico de pacientes neurológicos. Atualmente, a técnica mais utilizada na América Latina e América do Norte é o CI limpo, que proporciona benefícios evidentes em termos de preservação da função renal⁽³³⁾. Os avanços recentes incluem cateteres pré-lubrificados, cateteres hidrofílicos e a técnica no-touch, que podem minimizar o risco de complicações, como UTIs e lesões uretrais^(6,29,30,41). No entanto, o custo dos cateteres hidrofílicos ainda pode ser um fator limitante para a disseminação da técnica no-touch.

A bacteriúria assintomática é um achado frequente em pacientes que realizam CI. Exame de urina não é recomendado rotineiramente a eles. Atenção deve ser dada aos sinais e sintomas não específicos que podem sugerir a presença de infecções urinárias em pacientes neurológicos, especialmente aqueles com lesões da medula espinhal.

Fatores que podem ajudar na prevenção de infecções urinárias recorrentes incluem estratégias de educação (reforço da técnica do CI), evitar distensão exagerada da bexiga e uso de técnica asséptica. A escolha do cateter e da técnica a ser empregada dependerá da preferência pessoal do paciente, dos custos associados e da facilidade de uso⁽³³⁾.





Referências

1. Weld KJ, Dmochowski RR. Effect of bladder management on urological complications in spinal cord injured patients. *J Urol.* 2000; 163(3):768-72.
2. Hedlund H, Hjelmås K, Jonsson O, Klarskov P, Talja M. Hydrophilic versus non-coated catheters for intermittent catheterization. *Scand J Urol Nephrol.* 2001; 35(1):49-53.
3. Guttmann L, Frankel H. The value of intermittent catheterisation in the early management of traumatic paraplegia and tetraplegia. *Paraplegia.* 1966; 4(2):63-84.
4. Lapidés J, Diokno AC, Silber SJ, Lowe BS. Clean, intermittent self-catheterization in the treatment of urinary tract disease. *Trans Am Assoc Genitourin Surg.* 1971; 63:92-6.
5. Lundgren J, Bengtsson O, Israelsson A, Jönsson AC, Lindh AS, Utas J. The importance of osmolality for intermittent catheterization of the urethra. *Spinal Cord.* 2000; 38(1):45-50.
6. Hudson E, Murahata RI. The 'no-touch' method of intermittent urinary catheter insertion: can it reduce the risk of bacteria entering the bladder? *Spinal Cord.* 2005; 43(10):611-4.
7. Groen J, Pannek J, Castro Díaz D, Del Popolo G, Gross T, Hamid R, et al. Summary of European Association of Urology (EAU) Guidelines on Neuro-Urology. *Eur Urol.* 2016; 69(2):324-33.
8. De Ridder DJ, Everaert K, Fernández LG, Valero JV, Durán AB, Abrisqueta ML, et al. Intermittent catheterisation with hydrophilic-coated catheters (SpeediCath) reduces the risk of clinical urinary tract infection in spinal cord injured patients: a prospective randomised parallel comparative trial. *Eur Urol.* 2005; 48(6):991-5.
9. Wyndaele JJ, Maes D. Clean intermittent self-catheterization: a 12-year followup. *J Urol.* 1990; 143(5):906-8.
10. Perrouin-Verbe B, Labat JJ, Richard I, Mauduyt de la Greve I, Buzelin JM, Mathe JF. Clean intermittent catheterisation from the acute period in spinal cord injury patients. Long term evaluation of urethral and genital tolerance. *Paraplegia.* 1995; 33(11):619-24.
11. Wyndaele JJ. Complications of intermittent catheterization: their prevention and treatment. *Spinal Cord.* 2002; 40(10):536-41.
12. Igawa Y, Wyndaele JJ, Nishizawa O. Catheterization: possible complications and their prevention and treatment. *Int J Urol.* 2008; 15(6):481-5.
13. Cox L, Cameron AP. Prevention of Urinary Tract Infection for Patients with Neurogenic Bladder. *Current Bladder Dysfunction Reports.* 2014; 9(4):282-8.
14. Cameron AP, Wallner LP, Forchheimer MB, Clemens JQ, Dunn RL, Rodriguez G, et al. Medical and psychosocial complications associated with method of bladder management after traumatic spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2011; 92(3):449-56.
15. Shekelle PG, Morton SC, Clark KA, Pathak M, Vickrey BG. Systematic review of risk factors for urinary tract infection in adults with spinal cord dysfunction. *J Spinal Cord Med.* 1999; 22(4):258-72.
16. Esclarin De Ruz A, Garcia Leoni E, Herruzo Cabrera R. Epidemiology and risk factors for urinary tract infection in patients with spinal cord injury. *J Urol.* 2000; 164(4):1285-9.
17. Larsen LD, Chamberlin DA, Khonsari F, Ahlering TE. Retrospective analysis of urologic complications in male patients with spinal cord injury managed with and without indwelling urinary catheters. *Urology.* 1997; 50(3):418-22.
18. Kidd EA, Stewart F, Kassis NC, Hom E, Omar MI. Urethral (indwelling or intermittent) or suprapubic routes for short-term catheterisation in hospitalised adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(12):CD004203.
19. Ku JH, Jung TY, Lee JK, Park WH, Shim HB. Influence of bladder management on epididymo-orchitis in patients with spinal cord injury: clean intermittent catheterization is a risk factor for epididymo-orchitis. *Spinal Cord.* 2006; 44(3):165-9.
20. Chen Y, DeVivo MJ, Roseman JM. Current trend and risk factors for kidney stones in persons with spinal cord injury: a longitudinal study. *Spinal Cord.* 2000; 38(6):346-53.
21. Ku JH, Choi WJ, Lee KY, Jung TY, Lee JK, Park WH, et al. Complications of the upper urinary tract in patients with spinal cord injury: a long-term follow-up study. *Urol Res.* 2005; 33(6):435-9.
22. Donnellan SM, Bolton DM. The impact of contemporary bladder management techniques on struvite calculi associated with spinal cord injury. *BJU Int.* 1999; 84(3):280-5.
23. Mitsui T, Minami K, Furuno T, Morita H, Koyanagi T. Is suprapubic cystostomy an optimal urinary management in high quadriplegics?. A comparative study of suprapubic cystostomy and clean intermittent catheterization. *Eur Urol.* 2000; 38(4):434-8.



24. DeVivo MJ, Fine PR. Predicting renal calculus occurrence in spinal cord injury patients. *Arch Phys Med Rehabil.* 1986; 67(10):722-5.
25. Ord J, Lunn D, Reynard J. Bladder management and risk of bladder stone formation in spinal cord injured patients. *J Urol.* 2003; 170(5):1734-7.
26. Weld KJ, Graney MJ, Dmochowski RR. Differences in bladder compliance with time and associations of bladder management with compliance in spinal cord injured patients. *J Urol.* 2000; 163(4):1228-33.
27. McGuire EJ, Savastano J. Comparative urological outcome in women with spinal cord injury. *J Urol.* 1986; 135(4):730-1.
28. Bjerklund Johansen T, Hultling C, Madersbacher H, Del Popolo G, Amarenco G, Group LPS. A novel product for intermittent catheterisation: its impact on compliance with daily life--international multicentre study. *Eur Urol.* 2007; 52(1):213-20.
29. Vapnek JM, Maynard FM, Kim J. A prospective randomized trial of the LoFric hydrophilic coated catheter versus conventional plastic catheter for clean intermittent catheterization. *J Urol.* 2003; 169(3):994-8.
30. Diokno AC, Mitchell BA, Nash AJ, Kimbrough JA. Patient satisfaction and the LoFric catheter for clean intermittent catheterization. *J Urol.* 1995; 153(2):349-51.
31. Chartier-Kastler E, Amarenco G, Lindbo L, Soljanik I, Andersen HL, Bagi P, et al. A prospective, randomized, crossover, multicenter study comparing quality of life using compact versus standard catheters for intermittent self-catheterization. *J Urol.* 2013; 190(3):942-7.
32. Clark JF, Mealing SJ, Scott DA, Vogel LC, Krassioukov A, Spinelli M, et al. A cost-effectiveness analysis of long-term intermittent catheterisation with hydrophilic and uncoated catheters. *Spinal Cord.* 2016; 54(1):73-7.
33. Prieto JA, Murphy C, Moore KN, Fader MJ. Intermittent catheterisation for long-term bladder management (abridged cochrane review). *Neurol Urodyn.* 2015; 34(7):648-53.
34. Li L, Ye W, Ruan H, Yang B, Zhang S. Impact of hydrophilic catheters on urinary tract infections in people with spinal cord injury: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Phys Med Rehabil.* 2013; 94(4):782-7.
35. Wein AJ. Re: impact of hydrophilic catheters on urinary tract infections in people with spinal cord injury: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol.* 2014; 191(2):371.
36. Webster J, Hood RH, Burrige CA, Doidge ML, Phillips KM, George N. Water or antiseptic for periurethral cleaning before urinary catheterization: a randomized controlled trial. *Am J Infect Control.* 2001; 29(6):389-94.
37. Bakke A, Digranes A, Høisaeter PA. Physical predictors of infection in patients treated with clean intermittent catheterization: a prospective 7-year study. *Br J Urol.* 1997; 79(1):85-90.
38. Lewis RI, Carrion HM, Lockhart JL, Politano VA. Significance of asymptomatic bacteriuria in neurogenic bladder disease. *Urology.* 1984; 23(4):343-7.
39. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis.* 2005; 40(5):643-54.
40. Vickrey BG, Shekelle P, Morton S, Clark K, Pathak M, Kamberg C. Prevention and management of urinary tract infections in paralyzed persons. *Evid Rep Technol Assess (Summ).* 1999(6):1-3.
41. Giannantoni A, Di Stasi SM, Scivoletto G, Virgili G, Dolci S, Porena M. Intermittent catheterization with a prelubricated catheter in spinal cord injured patients: a prospective randomized crossover study. *J Urol.* 2001; 166(1):130-3.
42. Woodbury MG, Hayes KC, Askes HK. Intermittent catheterization practices following spinal cord injury: a national survey. *Can J Urol.* 2008; 15(3):4065-71.
43. Bolinger R, Engberg S. Barriers, complications, adherence, and self-reported quality of life for people using clean intermittent catheterization. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2013; 40(1):83-9.





D. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DAS DISFUNÇÕES NEUROGÊNICAS DO TRATO URINÁRIO INFERIOR

Autores: Luis Augusto Seabra Rios, Francisco Cruz

Introdução

O trato urinário inferior está sujeito a disfunções secundárias a virtualmente qualquer patologia neurológica. Sua complexa fisiologia compreende as fases de armazenamento e de esvaziamento urinários através de mecanismos antagônicos que se alternam de forma harmônica e coordenada. A fase de armazenamento vesical decorre de relaxamento da musculatura detrusora associada à ativação do mecanismo esfinteriano que promove o fechamento uretral. A fase de esvaziamento, por sua vez, envolve a inversão desses mecanismos com relaxamento esfinteriano, contração detrusora, surgimento de fluxo urinário e completa eliminação do conteúdo vesical. A neurofisiologia, a distribuição dos receptores do sistema nervoso vegetativo e os conceitos de farmacologia básica do trato urinário inferior são descritos nos capítulos 2 e 6 da primeira seção deste manual.

As disfunções neurogênicas do trato urinário inferior (DNTUI) podem ser genericamente agrupadas em duas categorias: disfunções de armazenamento e disfunções de esvaziamento vesicais. Os distúrbios de armazenamento podem ter origem em alterações do funcionamento vesical, especialmente a hiperatividade detrusora, ou decorrer de alteração dos mecanismos esfinterianos. Os distúrbios de esvaziamento são secundários a processos obstrutivos, anatômicos ou funcionais, das vias de saída da bexiga (colo vesical e uretra) ou déficit da contratilidade detrusora.

É importante ressaltar que, em se tratando de doenças neurológicas, os fenômenos disfuncionais aqui discutidos não são mutuamente exclusivos e podem ocorrer de forma simultânea ou associada. A possibilidade de associações desses distúrbios em graus e intensidades amplamente variáveis torna fundamental a abordagem individualizada desses pacientes para que se possa fazer a opção farmacológica adequada à especificidade de cada situação. (ver Capítulo 6)

1. Medicamentos utilizados para o tratamento das disfunções vesicais

A hiperatividade detrusora pode ser tratada por um grande número de medicamentos que incluem drogas antimuscarínicas, antidepressivos, bloqueadores de canais de cálcio, drogas com ações mistas, agonistas beta-adrenérgicos e toxinas, entre outros.





1.a Antimuscarínicos

Os antimuscarínicos são os medicamentos mais amplamente utilizados tanto nas disfunções neurogênicas quanto nas não neurogênicas.

Os antimuscarínicos são aminas terciárias ou quaternárias com a capacidade de bloquear competitivamente receptores colinérgicos presentes no detrusor e no urotélio. Seu efeito é atribuído à redução da capacidade contrátil da bexiga e pode ser obtido por diversos compostos e moléculas com maior ou menor “seletividade” vesical. A ubiquidade da distribuição dos receptores colinérgicos no organismo implica possíveis efeitos colaterais que devem ser informados aos pacientes e com eles discutidos antecipadamente. Esses efeitos adversos podem ser decorrentes do bloqueio colinérgico em diversos órgãos e sistemas, e os mais frequentes são sialoquiese, dificuldade visual e aumento da pressão intraocular, constipação intestinal, palpitação e arritmias, além dos efeitos sobre o sistema nervoso central, especialmente alterações cognitivas como prejuízo da memória e da capacidade de atenção.

Os compostos antimuscarínicos com especificidade para os receptores M2 e M3, predominantes no detrusor e urotélio, são efetivos na melhora dos sintomas miccionais e produzem menores índices de efeitos adversos. Os benefícios clínicos dessa classe de drogas são irrefutáveis e envolvem a redução da frequência urinária, da noctúria, da urgência miccional e dos episódios de incontinência de urgência. Embora exista ampla evidência, baseada em ciência básica, apoiando o uso de antimuscarínicos em DNTUI, grande parte dos estudos clínicos de boa qualidade metodológica envolvendo esses medicamentos foi realizada em bexiga hiperativa/hiperatividade detrusora não neurogênica. A comprovação de que ocorre aumento da densidade de receptores M2 e da sua responsividade a antimuscarínicos em bexigas desnervadas reforça o seu uso em DNTUI⁽¹⁾.

Revisões sistemáticas recentes realizadas no sentido de avaliar estudos com antimuscarínicos em DTNUI revelaram que, embora muitos deles careçam de qualidade metodológica adequada, os pacientes investigados tiveram aumento da capacidade cistométrica (+ 50 ml, em média), maior volume de surgimento das contrações detrusoras involuntárias (+ 50 ml, em média) e queda da pressão detrusora (- 38 cmH₂O, em média) quando comparados com o placebo^(2,3).

Dos diversos antimuscarínicos disponíveis e já empregados no tratamento das DNTUI, contamos em nosso mercado apenas com a oxibutinina, a darifenacina, a tolterodina e a solifenacina. O trospium e a propiverina oferecem algumas vantagens, especialmente quanto aos eventos adversos relacionadas ao SNC e à sialoquiese, mas não são comercializados no Brasil.

A utilização de antimuscarínicos de liberação prolongada é fundamental no sentido de evitar picos plasmáticos das drogas, reduzindo significativamente o potencial de efeitos adversos. Meta-análises de terapias antimuscarínicas para disfunções miccionais não neurogênicas demonstraram que formulações de ação prolongada são mais efetivas e apresentam menor índice de efeitos colaterais. Em relação à efetividade de cada um dos antimuscarínicos em particular, não se comprovou vantagem de quaisquer dessas drogas quando comparadas entre si. As vias de administração transdérmica e intravesical podem ser úteis, pois também evitam o surgimento de efeitos sistêmicos indesejados e são clinicamente efetivas, ainda que o seu uso só esteja bem estudado nas afecções não neurogênicas. O uso intravesical de oxibutinina é, em geral, feito através da diluição do comprimido em soro fisiológico e instilação da solução na bexiga de pacientes em regime de cateterismo intermitente. Essa forma de utilização é possível tanto em adultos quanto em crianças com DNTUI^(4,5). A apresentação na forma de gel de aplicação transcutânea, igualmente efetiva, não se encontra disponível em nosso meio.

O racional do uso de antimuscarínicos em BH/HD é claro, mas o bloqueio dos receptores colinérgicos vesicais traz consigo o risco de prejuízo à contratilidade detrusora e





eventual retenção urinária. Os estudos que avaliaram os efeitos dos antimuscarínicos em DNTUI não encontraram diferenças significativas de eficácia entre os diversos fármacos utilizados mas sugerem que o benefício terapêutico é obtido à custa de doses superiores àquelas usadas em hiperatividade não neurogênica. Apesar disso, não se verificou, nesse grupo, aumento da incidência de efeitos colaterais^(6,7). De qualquer forma, é fundamental que a utilização dos antimuscarínicos em disfunções vesicais seja feita tendo-se em mente a janela terapêutica dessas drogas.

a) Oxibutinina

O hidrocloreto de oxibutinina é uma amina terciária composta com ação miorelaxante e antimuscarínica. Os estudos clínicos com seu uso em DNTUI são limitados, mas a droga é considerada efetiva e segura para o tratamento dessas disfunções em adultos e crianças. É contraindicada em pacientes com glaucoma de ângulo fechado, miastenia gravis e quadros intestinais obstrutivos. As doses utilizadas variam em diferentes estudos de 10 a 30 mg/dia, nos adultos, e devem ser tituladas de acordo com a resposta clínica e os eventuais efeitos adversos. Observam-se aumento da capacidade vesical, redução do número de micções em 24 horas, redução dos episódios de incontinência e de noctúria. Em estudo envolvendo pacientes com esclerose múltipla, trauma raquimedular e Parkinson, os benefícios clínicos não se acompanharam de elevação do resíduo pós-miccional⁽⁸⁾. Achados urodinâmicos em estudo de população pediátrica revelaram aumento da capacidade cistométrica e redução da pressão detrusora. Nessas crianças, os benefícios clínicos e urodinâmicos ocorreram igualmente com as três formulações empregadas (comprimidos, xarope ou comprimidos de liberação prolongada)⁽⁹⁾.

b) Tolterodina

O tartarato de tolterodina é um antimuscarínico com seletividade vesical e baixa afinidade pelos receptores das glândulas salivares. Estudos comparativos entre a tolterodina e a oxibutinina demonstraram efetividade clínica semelhante, porém com vantagem para a tolterodina em relação aos efeitos colaterais, especialmente boca seca. As doses necessárias para melhora das DNTUI são mais elevadas do que na população não neurogênica⁽¹⁰⁾.

Em estudo aberto no qual foram incluídos 46 pacientes com DNTUI com a dose frequente de tolterodina (4 mg/dia), verificou-se, além dos benefícios clínicos e urodinâmicos habituais, uma queda significativa da pressão detrusora naqueles com déficit de complacência⁽¹¹⁾. As doses utilizadas em pacientes com DNTUI variam de 2 a 8 mg/dia. Elevação do intervalo QT no eletrocardiograma de pacientes em uso de tolterodina limita a dose de segurança a 8 mg/dia. A utilização de tolterodina em crianças com DNTUI foi testada recentemente e mostrou-se efetiva e segura também nessa população⁽¹²⁾.

c) Darifenacina

O hidrobrometo de darifenacina é uma amina terciária com lipofilia moderada e seletividade para receptores M3. Essas características físico-químicas, associadas ao fato de haver transporte ativo da darifenacina para fora dos neurônios, conferem a essa molécula um certo grau de proteção quanto a efeitos sobre o sistema nervoso central. Embora a darifenacina tenha sido avaliada amplamente em bexiga hiperativa idiopática, não há estudos adequados que evidenciem o seu papel em DNTUI.

d) Solifenacina

O succinato de solifenacina, de forma semelhante ao que ocorre com a darifenacina, foi



pouco averiguado na população neurogênica. Recentemente, entretanto, Amarenco e cols. publicaram estudo sobre os efeitos urodinâmicos do tratamento de pacientes com DNTUI secundária a esclerose múltipla e TRM com solifenacina. Trata-se de estudo multicêntrico, randomizado, avaliando a eficácia e segurança da solifenacina em duas dosagens (5 e 10 mg), comparada com oxibutinina (15 mg) e placebo. Tanto a solifenacina quanto a oxibutinina promoveram melhora da capacidade cistométrica máxima, assim como houve percepção de melhora da condição vesical. Os benefícios obtidos com a solifenacina foram semelhantes aos oferecidos pela oxibutinina na comparação com o placebo⁽¹³⁾. Em outro estudo recente, verificou-se que a taxa de adesão ao tratamento com solifenacina foi superior na população com DNTUI (58%) quando comparada ao grupo com bexiga hiperativa idiopática (32%) em seguimento de um ano. É importante ressaltar que a adesão ao uso de antimuscarínicos é baixa ao longo do tempo e esse achado pode refletir o benefício clínico da droga⁽¹⁴⁾.

1.b Antidepressivos

Imipramina

A imipramina é um antidepressivo tricíclico pouco utilizado atualmente para o tratamento de depressão em virtude do surgimento de medicamentos mais modernos, com melhor perfil de segurança e efetividade. Por apresentar ação anticolinérgica e alfa-adrenérgica, foi amplamente empregada para o tratamento de incontinência urinária em pacientes com disfunções vesicais neurogênicas, não neurogênicas e em crianças com enurese noturna. Apesar de demonstrar melhora clínica em parte desses pacientes, não há estudos randomizados e controlados que permitam o seu uso rotineiro. Tem ainda potencial cardiotoxico que limita sua utilização especialmente em idosos e crianças.

1.c Agonistas Beta-Adrenérgicos

Mirabegrona

O primeiro medicamento representante desta classe farmacológica disponível no mercado e já aprovado para uso clínico na Europa, EUA e Brasil é a mirabegrona. Esse medicamento tem ação agonista seletiva sobre os receptores adrenérgicos beta-3. Tais receptores representam 97% dos receptores beta presentes na bexiga e são responsáveis pelo principal mecanismo de relaxamento detrusor no ser humano. O mecanismo de ação da mirabegrona permite que ela não tenha interferência sobre a fisiologia da contração detrusora e do esvaziamento vesical e sua especificidade faz com que apresente um baixo índice de efeitos colaterais. Esses, quando ocorrem, em geral se resumem a pequena elevação da pressão arterial ou da frequência cardíaca. Ao contrário dos antimuscarínicos, a mirabegrona não provoca boca seca, constipação ou alterações cognitivas.

Seu uso em bexiga hiperativa idiopática vem sendo amplamente estudado, mas o seu papel em DNTUI ainda não é claro. Os efeitos terapêuticos da mirabegrona incluem redução da frequência urinária e da urgência miccional e, mesmo em homens com obstrução infravesical, não se verificou aumento do resíduo pós-miccional ou episódios de retenção urinária⁽¹⁵⁾.

Estudo recente avaliou os efeitos clínicos e urodinâmicos da mirabegrona em pacientes com DNTUI secundárias a trauma raquimedular tratados por um período de pelo menos seis semanas. Após análise retrospectiva de 15 prontuários, concluiu-se que houve melhora significativa da frequência urinária, dos episódios de incontinência urinária, aumento da capacidade vesical e melhora da complacência detrusora⁽¹⁶⁾. Em 13 doentes com esclerose múltipla, a mirabegrona melhorou significativamente os sinto-





mas urinários sem causar efeitos adversos, tais como hipertensão, aumento do resíduo miccional ou alterações cognitivas.

1.d Combinações de medicamentos

Muitas combinações medicamentosas já foram utilizadas no sentido de ampliar a resposta clínica de pacientes com DNTUI.

A combinação de dois antimuscarínicos parece ser efetiva e segura em pacientes com DNTUI, em adultos e na população infantil.

Em pacientes que já se encontram em regime de cateterismo vesical intermitente (CI), nos quais a retenção urinária deixa de ser um problema, tanto o aumento de dose quanto combinações de antimuscarínicos podem ser utilizados de forma mais liberal e com maior efetividade sintomática^(17,18).

A associação de antimuscarínicos com alfabloqueadores é realizada com sucesso em homens com LUTS/HPB irresponsivos ao uso do alfabloqueador isolado. Em pacientes com DNTUI, a ação sinérgica das duas drogas parece ser útil, reduzindo a ocorrência dos efeitos colaterais de cada uma delas e promovendo melhora clínica e urodinâmica, especialmente da complacência detrusora⁽¹⁹⁾.

Outras combinações, como imipramina e antimuscarínico, e mesmo combinações triplas com a adição de alfabloqueadores foram utilizadas com algum sucesso em pequenas séries de casos.

A combinação de antimuscarínico e beta-3 agonista foi avaliada em sete pacientes com DNTUI, pouco responsivos ao bloqueio colinérgico isolado. Verificou-se que a associação da mirabegrona promoveu melhora da continência e da complacência vesical em todos os pacientes⁽²⁰⁾. Em se tratando de uma série pequena de casos, obviamente, esses achados devem ser vistos com cautela até que estudos metodologicamente mais adequados sejam realizados.

1.e Toxinas

a) Vaniloides

Algumas toxinas apresentam efeitos terapêuticos em pacientes com disfunções vesicais. Os vaniloides, especialmente a capsaicina e a resiniferatoxina, atuam dessensibilizando fibras vesicais aferentes do tipo C que se encontram hiperativadas em pacientes com DNTUI. São utilizadas através de instilação vesical e os resultados iniciais mostraram redução da hiperatividade detrusora, da frequência miccional e dos episódios de incontinência urinária. O seu emprego iniciado no passado recente foi, entretanto, interrompido após o surgimento da toxina botulínica, que tem efetividade superior e comprovação universal⁽²¹⁾.

b) Toxina botulínica

É uma neurotoxina produzida pelo *Clostridium botulinum*, que interfere no sistema proteico responsável pela formação de vesículas citoplasmáticas de neurotransmissores, inclusive a acetilcolina, e sua liberação na fenda sináptica. O bloqueio desse sistema denominado SNARE (do inglês: soluble N-ethylmaleimide-sensitive fusion attachment protein receptor) ocorre em sinapses parassimpáticas, simpáticas e sensitivas, e em última análise produzirá paralisia detrusora. Acredita-se que, além do bloqueio parassimpático, a interferência em fibras vesicais sensitivas (aferentes) contribua para os efeitos terapêuticos da ToxBot em disfunções urinárias. Dos sete tipos de ToxBot existentes, o tipo A é o que apresenta efeitos mais duradouros e por isso mesmo o mais estudado e utilizado



cl clinicamente. A ToxBot A está disponível em algumas preparações comerciais que diferem pela proteína que envolve a complexa molécula da toxina. Esses medicamentos apresentam efetividades clínicas diferentes e as suas respectivas doses terapêuticas não são numericamente intercambiáveis. De acordo com os diversos revestimentos proteicos utilizados pelos laboratórios que as produzem, receberam os seguintes nomes genéricos: toxina Onabotulínica (Botox[®]), toxina Abobotulínica (Dysport[®]) e toxina Incobotulínica (Xeomin[®]). Um quarto medicamento produzido na China e com nome comercial de Prosigne ainda não recebeu nome genérico. A ToxBot tipo B, ou toxina Rimabotulínica B (Miobloc[®] e Neurobloc[®]), foi utilizada em alguns poucos estudos de portadores de DNTUI. Desde o trabalho pioneiro de Schurch em pacientes com DNTUI submetidos a injeção intradetrusora de ToxBot em 1999, esse medicamento assumiu um papel de imensa importância no manejo de pacientes portadores de disfunções miccionais neurogênicas e não neurogênicas⁽²²⁾. A injeção detrusora de ToxBot está indicada em pacientes com DNTUI hipo ou irresponsivos aos tratamentos farmacológicos orais tradicionais. Doses entre 200 e 300 U (Onabot A) ou 500 e 1000 U (Abobot A) são empregadas após diluição em 10 a 20 ml de solução fisiológica e aplicadas em 20 a 30 pontos do detrusor retrotrigonal (0,5 a 1 ml/ponto). Note-se, contudo, que não há estudos que tenham comparado a potência relativa das toxinas, daí a conversão ser empírica.

Os estudos fase 3 que incluíram doentes com TRM e esclerose múltipla mostraram que os efeitos positivos ocorrem em pelo menos $\frac{3}{4}$ dos pacientes e incluem aumento da capacidade cistométrica máxima, redução da pressão detrusora, redução da frequência das contrações detrusoras involuntárias, diminuição do número de micções e/ou episódios de perdas urinárias, redução do número de autocateterismos (em pacientes em regime de CI) e melhora na qualidade de vida. Dois estudos randomizados, multicêntricos, compararam os efeitos da toxina onabotulínica A (Botox[®]), nas doses de 200 e 300 unidades, com o placebo em pacientes com DNTUI. Ambos encontraram diferenças clínicas e urodinâmicas significativas com as duas doses de ToxBot em comparação com o grupo placebo. Não foram, entretanto, verificadas diferenças de resultados entre as doses de 200 ou de 300 unidades. Nos dois estudos, a chance de desaparecimento completo da incontinência urinária variou de 36 a 41% e a melhora clínica, urodinâmica e de qualidade de vida foi homogênea e consistente nos pacientes que receberam a ToxBot^(23,24). Os pacientes incluídos nos ensaios clínicos clássicos eram na maioria portadores de TRM e esclerose múltipla; entre essas duas populações, não se encontraram diferenças de efetividade. O efeito do tratamento dura em média nove meses, fato que exige um programa de injeções repetidas em longo prazo.

Comparações dos efeitos da ToxBot em diferentes doenças neurológicas foram feitas em estudos menores e não randomizados. Pacientes com doença de Parkinson, AVC e outras neuropatias podem ter resultados distintos daqueles obtidos em TRM e EM. A duração média do efeito da ToxBot varia de seis e 16 meses para toxina onabotulínica A e de cinco a 12 meses para a toxina abobotulínica A⁽²⁵⁾.

Os efeitos adversos podem ocorrer e incluem aumento do resíduo pós-miccional ou retenção urinária, hematúria e infecção urinária. Efeitos sistêmicos da droga com paresia muscular generalizada e fadiga são muito incomuns, com risco de 0,005% para a toxina onabotulínica A e 0,026% para a abobotulínica A⁽²⁵⁾.

Com o objetivo de reduzir o risco de retenção urinária em doentes com esclerose múltipla que mantêm a micção espontânea, um estudo randomizado de Botox 100 U vs. placebo demonstrou que aquela dose consegue uma redução ou cura da incontinência urinária semelhante à observada nos estudos que usaram 200 ou 300 U, mas com muito menor incidência de retenção urinária ou infecções urinárias⁽²⁵⁾.

Os resultados positivos obtidos nos âmbitos clínico, urodinâmico e de qualidade de





vida têm sido observados sistematicamente em diferentes populações e estudos realizados internacionalmente. Essa efetividade fez com que a ToxBot preenchesse uma grande lacuna terapêutica que anteriormente existia entre o tratamento farmacológico e procedimentos cirúrgicos maiores, como cirurgias denervadoras com implante de neuroestimuladores (Brindley) e enterocistoplastias.

DROGA	DOSES	COLATERALIDADE*
Oxibutinina (antimuscarínico)	10 a 30 mg/dia	*
Tolterodina (antimuscarínico)	2 a 8 mg/dia	*
Solifenacina (antimuscarínico)	5 a 10 mg/dia	* Provoca mais constipação que os outros antimuscarínicos
Darifenacina	7,5 a 15 mg/dia	*Menor potencial de efeitos sobre o SNC (distúrbios da atenção e memória)
Mirabegrona (beta 3-agonista)	25 a 50 mg/dia	Elevação discreta da frequência cardíaca e pressão arterial (1-2 mmHg)
Imipramina (antidepressivo tricíclico)	10 a 45 mg/dia	Tontura, boca seca, constipação, turvação visual, dispepsia, arritmia cardíaca (altas doses)
Toxina botulínica (injeção endoscópica no detrusor)	200 a 300 unidades (onabotulinatoxina) 500 a 1.000 unidades (abobotulinatoxina)	Infecção urinária, hematúria, aumento do resíduo pós-miccional, retenção urinária. Fadiga e paresia muscular generalizada (raros)

Tabela 1: Drogas para tratamento das disfunções vesicais

**Todos os antimuscarínicos podem provocar boca seca, constipação, turvação visual, aumento do resíduo pós-miccional, dispepsia e alterações cognitivas. Os produtos de liberação imediata devem ser preteridos em favor daqueles de liberação lenta que provocam muito menos efeitos adversos.*

2. Medicamentos com ações no detrusor e mecanismo esfinteriano

2.a Alfabloqueadores

O bloqueio dos receptores alfa-adrenérgicos presentes na uretra proximal e colo vesical é farmacologicamente obtido com o uso de compostos que incluem a terazosina, doxazosina, alfuzosina e tansulosina, entre outros indisponíveis em nosso meio. A seletividade por receptores alfa1-adrenérgicos confere a esses medicamentos um perfil de segurança e efetividade bastante adequado ao seu uso clínico. Os efeitos colaterais mais comuns são rinite, tontura, hipotensão postural e disfunção ejaculatória, sendo que os medicamentos menos seletivos (terazosina e doxazosina) devem sofrer titulação de dose no início do tratamento.





Por essas razões os alfabloqueadores têm sido utilizados com enorme frequência e ocupam papel de destaque no tratamento de homens com LUTS/HPB. O relaxamento da musculatura lisa do colo vesical e uretra prostática promovido por esses compostos traz alívio sintomático em pelo menos 70% dos homens com HPB sintomática. Comprovou-se que essa população quando tratada com alfabloqueadores apresenta melhora sintomática e que, ao contrário do que se poderia esperar, esses efeitos não se restringem aos sintomas urinários de esvaziamento. Paralelamente aos benefícios relativos ao esvaziamento vesical, observa-se, frequentemente, melhora dos sintomas de armazenamento como polaciúria, urgência miccional e noctúria.

Em pacientes com DNTUI, os alfabloqueadores terazosina e urapadil demonstraram ser efetivos na melhora da hiperatividade e da complacência detrusoras^(19,29).

Pacientes portadores de DNTUI com micção preservada também podem ser beneficiados com o uso de alfabloqueadores. Melhora dos sintomas de esvaziamento, do escore de sintomas miccionais, da fluxometria urinária, da capacidade cistométrica máxima, da pressão de fechamento uretral e do resíduo urinário pós-miccional já foram verificados em estudos clínicos^(30,31).

Sabe-se, entretanto, que os alfabloqueadores raramente restabelecem as micções espontâneas de pacientes com DNTUI que se encontram em retenção urinária crônica. Pacientes com TRM que sofrem de disreflexia autonômica também podem ser beneficiados pelo uso de alfabloqueadores⁽³²⁾.

As drogas mais utilizadas, doses e efeitos colaterais mais comuns encontram-se listados na Tabela 2.

ALFABLOQUEADOR	DOSES TERAPÊUTICAS	COLATERALIDADE
Alfuzosina	5 a 10 mg/dia	Poucos problemas ejaculatórios e menos tontura e hipotensão
Doxazosina	2 a 8 mg/dia	Tontura e hipotensão postural; necessita titulação
Terazosina	2 a 10 mg/dia	Tontura e hipotensão postural; necessita titulação
Tansulosina	0,4 a 0,8 mg/dia	Alto índice de disfunção ejaculatória; menos tontura e hipotensão postural

Tabela 2: Medicações com efeito alfabloqueador

3. Medicamentos com ação no mecanismo esfinteriano

3.a Toxina botulínica

A aplicação de ToxBot no esfíncter é possível e tem como racional a redução da resistência esfinteriana especialmente em pacientes com dissinergia detrusor-esfinteriana. As doses preconizadas são de 100 U de toxina onabotulínica ou 150 U de toxina abobotulínica. Alguns estudos publicados na literatura sugerem melhores





efeitos em portadores de TRM do que em pacientes com esclerose múltipla, no que se refere a redução da pressão detrusora e do resíduo pós-miccional^(33,34). Mais estudos são necessários para definir o papel do uso da ToxBot esfínteriana. A duração do efeito da ToxBot injetada no esfíncter é de cerca de três meses, como é típico da duração do efeito da toxina em músculos esqueléticos.

3.b Outros

Alguns princípios farmacológicos com ação alfaestimulante (fenilpropanolamina) foram utilizadas no passado com o intuito de tratar a incontinência urinária decorrente de disfunções esfínterianas. Os resultados podem ser considerados anedóticos, e até a presente data não há drogas com efeitos comprovados para o tratamento da deficiência esfínteriana neurogênica.

4. Tratamento da poliúria

Desmopressina (DDAVP)

A desmopressina é um análogo sintético da arginina vasopressina (hormônio antidiurético ou ADH), substância responsável pelo ciclo circadiano de produção urinária no ser humano. É um fármaco efetivo no tratamento da poliúria, condição relativamente comum em pacientes com doenças neurológicas, especialmente nos portadores de lesão medular e em idosos. A poliúria noturna frequentemente interfere na qualidade do sono, podendo se tornar incapacitante e responsável por alterações importantes da qualidade de vida. Tem etiologia multifatorial que inclui retenção hídrica diurna, imobilidade física e secreção inapropriada do ADH. A desmopressina, muito empregada para o tratamento da enurese noturna infantil, vem sendo mais largamente utilizada em adultos, neuropatas e idosos com poliúria noturna. Outras causas de poliúria secundária tais como diabetes mellitus, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal crônica, uso de diuréticos e apneia do sono devem ser identificadas e tratadas. O diagnóstico da poliúria é feito através da confecção cuidadosa de um diário de ingestão hídrica e micções por pelo menos 48 a 72 horas. Do diário miccional, pode-se extrair o volume hídrico ingerido, volume urinário diurno e noturno, número de micções, episódios de perdas urinárias diurnas, episódios de noctúria e de enurese. Volumes urinários noturnos superiores a 30% do volume total (24 horas) são considerados elevados e estabelecem o diagnóstico de poliúria noturna. O uso da desmopressina é efetivo em pacientes poliúricos com DNTUI e já foi estudado com bons resultados em indivíduos com TRM e esclerose múltipla. Em duas séries de casos de doentes com TRM e poliúria, verificou-se que 11 de 15 pacientes tratados com desmopressina eliminaram a necessidade de CI noturno e os quatro restantes reduziram o número de cateterismos noturnos para apenas uma vez^(26,27).

Os efeitos da desmopressina em pacientes com esclerose múltipla foram bem investigados e permitiram a realização de meta-análise que incluiu cinco estudos randomizados, duplo-cegos e controlados com placebo. Essa meta-análise comprovou redução significativa do volume urinado nas seis horas seguintes à ingestão do medicamento, trazendo benefícios que justificaram o desejo de 82% dos pacientes de um dos estudos de continuar o tratamento⁽²⁸⁾.

A dose inicial recomendada de desmopressina em adultos é de 0,05 mg, podendo ser titulada até 0,2 mg. Há risco de hiponatremia e retenção hídrica, que devem ser cuidadosamente avaliados antes e após o início do tratamento. Monitorização dos níveis plasmáticos de sódio em longo prazo é indicada.



Referências

1. Stevens LA, Chapple CR, Chess-Williams R. Human idiopathic and neurogenic overactive bladders and the role of M2 muscarinic receptors in contraction. *Eur Urol* 2007; 52:531-538.
2. Stothers L, Tsang B, Nigro M, Lazare D, Macnab A. An integrative review of standardized clinical evaluation tool utilization in anticholinergic drug trials for neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Spinal Cord* 2016; 54:1114-1120.
3. Madhuvrata P, Cody JD, Ellis G, et al. Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Jan 18;1 CD005429.
4. Buyse G, Waldeck K, Verpoorten C, et al. Intravesical oxybutin for neurogenic bladder dysfunction: less systemic side effects due to reduced first pass metabolism. *J Urol* 1998; 160:892-896.
5. Guerra LA, Moher D, Sampson M, et al. Intravesical oxybutin for children with poorly compliant neurogenic bladder: a systematic review. *J Urol* 2008; 180:1091-1097.
6. Horstmann M, Schaefer T, Aguilar Y, Stenzl A, Sievert KD. Neurogenic bladder treatment by doubling the recommended antimuscarinic dosage. *Neurourol Urodyn* 2006; 25(5): 441-445.
7. Stohrer M, Murtz G, Kramer G, et al. Propiverine compared to oxbutinin in neurogenic detrusor overactivity – results of a randomized, double-blind, multicenter study. *Eur Urol* 2007; 51:235-242.
8. Bennett N, O'Leary M, Patel AS, Xavier M, Erickson JR and Chancellor MB: Can higher doses of oxybutin improve efficacy in neurogenic bladder? *J Urol* 2004; 171:749-51.
9. Franco I, Horowitz M, Grady R, Adams RC, de Jong TP, Lindert K et al. Efficacy and safety of oxybutin in children with detrusor hyperreflexia secondary to neurogenic bladder dysfunction. *J Urol* 2005; 173:221-5.
10. Ethans KD, Nance PW, Bard RJ, Casey AR and Schryvers OI. Efficacy and safety of tolterodine in people with neurogenic detrusor overactivity. *J Spinal Cord Med* 2004; 27: 214-8.
11. Watanabe M, Yamanishi T, Honda M, et al. Efficacy of extended-release tolterodine for the treatment of neurogenic detrusor overactivity and/or low-compliance bladder. *Int j Urol.* 2010; 17(11):931-936.
12. Reddy PP, Borgstein NG, Nijman RJ, et al. Long-term efficacy and safety of tolterodine in children with neurogenic detrusor overactivity. *J Pediatr Urol* 2008; 4:428-433.
13. Amarenco G, Sutory M, Zachoval R, Agarwal M, Del Popolo G, Tretter R, Compion G, De Ridder D. Solifenacin is effective and well tolerated in patients with neurogenic detrusor overactivity: Results from the double-blind, randomized, active- and placebo-controlled SONIC urodynamic study. *Neurourol Urodyn*, 2017, 36(2): 414-421).
14. Tijnagel MJ, Scheepe JR, Blok BF. Real life persistence rate with antimuscarinic treatment in patients with idiopathic or neurogenic overactive bladder: a prospective cohort study with solifenacin. *BMC Urol* 2017, 17(1) 30. doi: 10.1186/s12894-017-0216-4.
15. Nitti VW, Rosenberg S, Mitcheson DH, et al. Urodynamics and safety of the B3-adrenoceptor agonist mirabegron in males with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction. *J Urol* 2013; 190:1320-1327.
16. Wolner J, Pannek J. Initial experience with the treatment of neurogenic detrusor overactivity with a new B-3 agonist (mirabegron) in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord* 2016; 54(1):78-82.
17. Amend B, Hennenlotter J, Scafer T, Horstmann M, Stenzl A, Sievert KD. Effective treatment of neurogenic detrusor dysfunction by combined high dosed antimuscarinics without increased side-effects. *Eur Urol.* 2008, 53:1021-1028.
18. Nadeau G, Schroder A, Moore K, Genois L, Lamontagne P, Hamel M, Pellerin E, Bolduc S. Double anticholinergic therapy for refractory neurogenic and nonneurogenic detrusor overactivity in children: Long-term results of a prospective open-label study. *Can Urol Assoc J* 2014, 8(5-6): 175-180).
19. Swierzeski SJ, Gormley EA, Belville WD, et al. The effect of terazosin on bladder function in the spinal cord injured patient. *J Urol* 1994; 151: 951-954.
20. Wada N, Okazaki S, Kobayashi S, Hashizum K, Kita M, Matsumoto S, Kakizaki H. Efficacy of combination therapy with mirabegron for anticholinergic-resistant neurogenic bladder: videourodynamic evaluation. *Hinyokika Kyo.* 2015 61(1): 7-11.
21. Cruz F, Guimarães M, Silva C et al. Suppression of bladder hyperreflexia by intravesical resiniferatoxin. *Lancet* 1997; 30; 350 (9078): 640.





22. Schurch B, Stohrer M, Kramer G et al. Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol* 2000; 164(3Pt 1): 692.
23. Cruz F, Herschorn S, Aliotta P, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxin A in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2011; 60(4):742-750.
24. Ginsberg D, Gousse A, Keppenne V et al. Phase 3 efficacy and tolerability study of onabotulinumtoxin A for urinary incontinence from neurogenic detrusor overactivity. *J Urol*. 2012; 187(6):2131-2136.
25. Mangera A, Andersson KE, Apostolidis A, et al. Contemporary management of lower urinary tract disease with botulinum toxin A: a systematic review of botox (onabotulinumtoxinA) and dysport (abobotulinumtoxinA). *Eur Urol* 2011; 60:784-795.
26. Zahariou A, Karagiannis G, Papaioannou P, et al. The use of desmopressin in the management of nocturnal enuresis in patients with spinal cord injury. *Eura Medicophys* 2007; 43:333-338.
27. Chancellor MB, Rivas DA, Staas WE Jr. DDAVP in the urological management of the difficult neurogenic bladder in spinal cord injury: preliminar report. *J Am Paraplegia Soc* 1994; 17:165-167.
28. Valiquette G, Herbert J, Maede-D'Alisera P. Desmopressin in the management of nocturia in patients with multiple sclerosis: A double-blind, crossover trial. *Arch Neurol* 1996; 53:1270-1275.
29. Yasuda K, Yamanishi T, Kawabe K, et al. The effect of urapidil on neurogenic bladder: a placebo controlled double-blind study. *J Urol* 1996; 156: 1125-1130.
30. Stankovich E, Borisov VV, Demina TL. Tamsulosin in the treatment of detrusor-sphincter dyssynergia of the urinary bladder in patients with myltiple sclerosis. *Urologiia* 2004; 4:48-51.
31. Kakizaki H, Amed K, Kobayashi S, et al. Urodynamic effects of alpha1-blocker tamsulosin on voiding dysfunction in patients with neurogenic bladder. *Int J Urol* 2003; 10:576-578.
32. Chancellor MB, Erhard MJ, Hirsch IH, et al. Prospective evaluation of terazosin for the treatment of autonomic dysreflexya. *J Urol* 1994; 151:111-113.
33. Gallen P, Reymann JM, Amarenco G, Nicolas B, de Seze M and Bellisant E. Placebo controlled, randomised, double blind study of the effects of botulinum A toxin on detrusor sphincter dyssynergia in multiple sclerosis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:1670-1676.
34. de Seze M, Petit H, Galilen p, et al. Botulinum A toxin and detrusor sphincter dyssynergia: a double-blind lidocaine-controlled study in 13 patients with spinal cord disease. *Eur Urol* 2002; 42:56-62.



E. ELETRONEUROESTIMULAÇÃO E ELETRONEUROMODULAÇÃO

Autores: Carlos Alberto Ricetto Sacomani, Howard Goldman

Introdução

Tanagho e Schmidt desenvolveram a neuromodulação sacral (NMS) via estimulação da raiz sacral S3 em 1988. Entretanto, esses autores trataram apenas pacientes com bexiga neurogênica. Em 1997, a NMS foi aprovada pela FDA (Food and Drug Administration) como opção terapêutica para a hiperatividade do detrusor (HD) refratária e, em 1999, para a retenção urinária não obstrutiva⁽¹⁾. Desde então, a NMS vem sendo utilizada em um número crescente de pacientes e a lista de indicações se expandiu para distúrbios intestinais como a incontinência fecal.

Outro tipo de dispositivo que utiliza impulso elétrico foi desenvolvido por McGuire em 1980 e consiste na estimulação do nervo tibial através de uma agulha percutânea⁽²⁾. Essa técnica foi posteriormente aprimorada por Stroller e aprovada para pacientes com HD refratária em 2000.

Tanto a NMS como a estimulação percutânea do nervo tibial (EPNT) são consideradas como terceira linha de tratamento para HD refratária⁽³⁾. A NMS também pode ser utilizada em pacientes com retenção urinária crônica não obstrutiva (em especial, aqueles com síndrome de Fowler – provavelmente causada por contração do esfíncter estriado durante a micção, levando a inibição da bexiga)⁽⁴⁾. A NMS pode ser, eventualmente, empregada em pacientes com bexiga neurogênica e bexiga dolorosa. Apesar de não ser aprovada pela FDA nessas duas situações, alguns países da Europa e alguns centros norte-americanos fazem uso em pacientes neurogênicos e com síndrome da bexiga dolorosa (neste caso, com bastante controvérsia)^(4,5).





Mecanismo de ação

A estimulação elétrica das fibras eferentes do esfíncter uretral estriado pode inibir as contrações do detrusor, conforme demonstrado por Shafik e colaboradores⁽⁶⁾. Esse efeito inibitório pode ser induzido pela estimulação do nervo pudendo, mas também pela estimulação do nervo tibial, como descrito por McGuire⁽⁷⁾. O nervo tibial posterior é um nervo motor e sensitivo que contém axônios que passam pelas raízes L4-S3. Desse modo, a estimulação elétrica inibe a atividade vesical através da estimulação das fibras aferentes somáticas e induz a inibição central da via reflexa da micção na medula espinhal e no cérebro⁽⁷⁾.

A NMS provavelmente tem um mecanismo mais complexo de ação nos pacientes com HD. Pode haver inibição de fibras C, inibição do reflexo da micção através da estimulação pudenda, assim como alterações da resposta cerebral⁽⁸⁾. Teorias alternativas sugerem que a neuroestimulação bloqueia estímulos que se originam no assoalho pélvico e na bexiga e causam HD, e desse modo restaura o equilíbrio normal da micção. Blok et al.⁽⁹⁾ mostraram que a NMS altera a resposta cortical e atua na modulação da atividade cerebral de áreas relacionadas ao controle sensitivo-motor envolvidas no início da micção e sensação de enchimento vesical.

No tratamento da dor, acredita-se que o mecanismo de ação segue a teoria da “comporta” (a percepção da dor depende mais da estimulação dos nervos periféricos do que de informações de receptores sensitivos). A dor está mais relacionada com a atividade das fibras C e resulta de sinais sinápticos aumentados. As fibras A inibem a transmissão sináptica e, conseqüentemente, fecham a “comporta”. A NMS parece inibir as fibras C⁽⁹⁾.

Na bexiga neurogênica, o mecanismo de ação é menos claro, já que depende da extensão e localização das lesões.

Avaliação e indicações

Conforme discutido previamente, a NMS pode ser usada em vários casos. Entretanto, a maioria dos dados disponíveis se refere a pacientes com HD refratária. A EPNT é indicada somente a HD. A avaliação inicial começa com a história médica, exame físico, diário miccional e exame de urina. O estudo urodinâmico não é obrigatório para pacientes com HD, mas é útil para selecionar pacientes com outros distúrbios associados⁽¹⁰⁾ (por exemplo, obstrução intravesical e hipocontratilidade do detrusor). A American Urological Association (AUA) define HD refratária como a falha da terapia comportamental ou incapacidade de tolerar pelo menos um medicamento para HD (antimuscarínico ou beta-3 agonista) por um período de quatro a oito semanas⁽¹¹⁾. A Figura 1 mostra as diretrizes da AUA/SUFU para o tratamento da HD.

Nos pacientes com retenção urinária crônica não obstrutiva (RU), a NMS pode ser uma alternativa ao cateterismo intermitente⁽⁴⁾. A síndrome de Fowler responde satisfatoriamente à NMS. A avaliação inicial de pacientes com RU inclui história clínica, exame físico, medida do resíduo urinário pós-miccional, exame de urina e ultrassom. O estudo urodinâmico pode ser útil em RU.

A utilização da NMS em bexiga neurogênica é controversa; entretanto, existem relatos do uso em acontratilidade e em hiperatividade detrusora secundária a doenças neurológicas^(5,12). Pacientes com lesões do nervo sacral não podem receber o tratamento, pois a raiz S3 deve estar preservada. A avaliação desses pacientes é a mesma comumente empregada para pacientes com bexiga neurogênica. Uma questão a ser considerada é a necessidade de ressonância magnética (RM) no futuro. Alguns centros utilizam RM de rotina no acompanhamento de doentes neurológicos, o que será impossibilitado pelo implante da NMS.

Na síndrome da bexiga dolorosa (SBD), a NMS somente pode ser utilizada após falha de tratamento habitual e conservador, embora seu uso seja controverso⁽¹³⁾. As diretrizes da AUA sobre cistite intersticial/síndrome da bexiga dolorosa recomendam o uso de NMS como quarta linha de tratamento. A avaliação desses pacientes deve ser orientada para a exclusão de outras doenças e inclui exame de urina, ultrassom e cistoscopia.



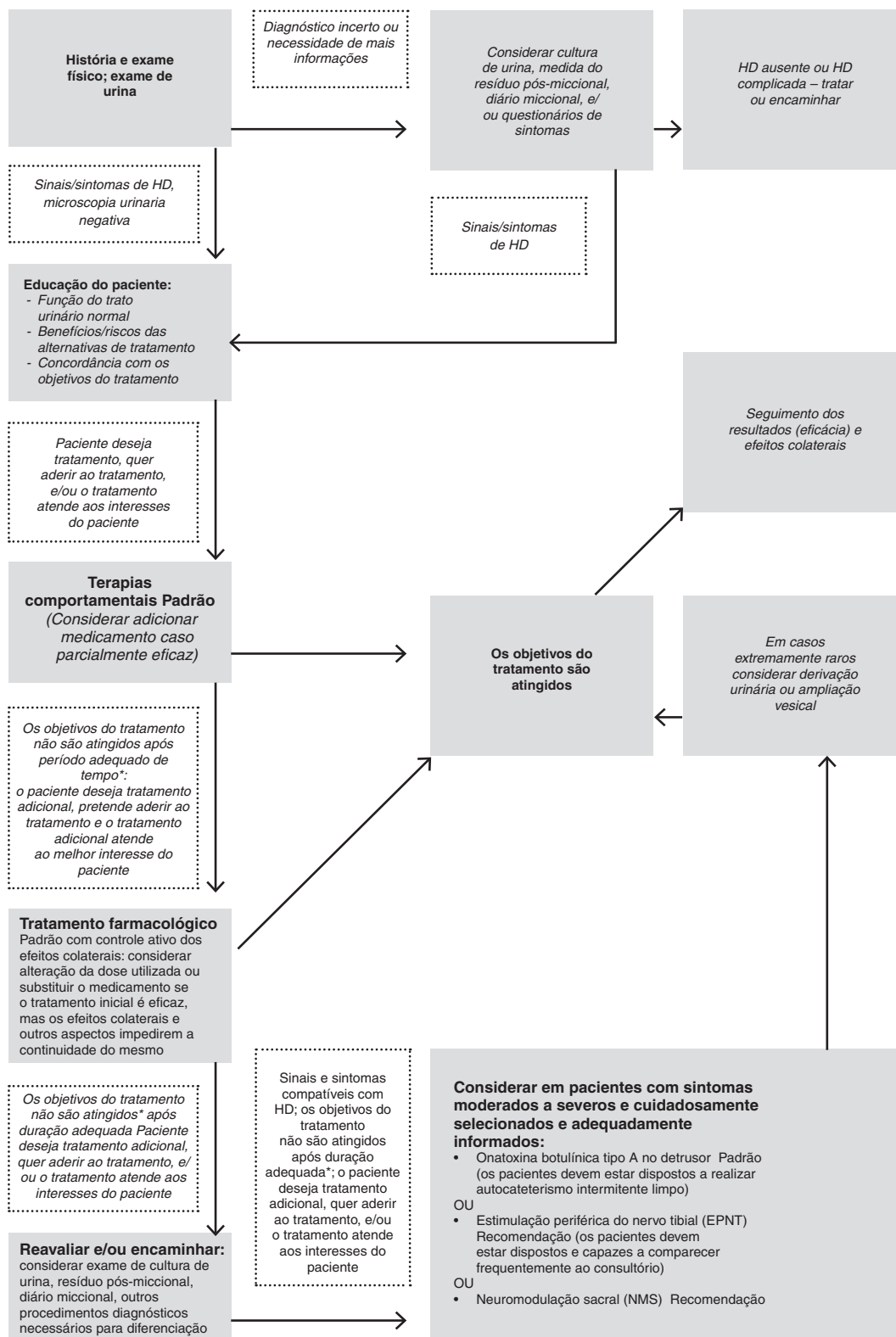


Figura 1: Diretrizes da AUA/SUFU para o tratamento da HB

*As diretrizes completas para tratamento de HD estão disponíveis em www.AUANet.org/Guidelines

A duração apropriada é de oito a 12 semanas para tratamentos comportamentais e quatro a oito semanas para tratamento farmacológico





Considerações técnicas

A NMS é, geralmente, realizada em dois estágios:

- 1) Uma fase de teste com a introdução de um eletrodo quadripolar na raiz de S3;
- 2) A implantação de um gerador de estímulos definitivo. Alguns médicos preferem realizar a fase inicial de teste utilizando um eletrodo temporário que pode ser instalado no consultório, sob anestesia local, com ou sem auxílio radiológico. Essa é chamada de estimulação nervosa percutânea (ENP) e o eletrodo pode ser mantido por até uma semana. Se o paciente apresentar uma resposta positiva, o eletrodo quadripolar e o dispositivo de estimulação definitivo serão implantados na mesma cirurgia ("implantação total"). Entretanto, dependendo do país, os urologistas podem adotar o procedimento em dois estágios com a colocação de um eletrodo permanente, no centro cirúrgico, com auxílio do raio-X, e a seguir do dispositivo definitivo, quando o paciente apresentar melhora superior a 50%.

O forame S3 localiza-se aproximadamente a 9 cm craniais ao cóccix e 2 cm laterais à linha média. A agulha é inserida 2 cm acima deste ponto (Figuras 2 e 3).

Após a inserção, a agulha é submetida a estímulo elétrico e a resposta da S3 (Figura 4) inclui contração anal (comumente conhecida como "bellows"), flexão plantar do hálux, ou de todos os outros dedos do pé, e sensações na vagina, bexiga, escroto, pênis e/ou ânus – todas áreas sensoriais relacionadas à raiz de S3.

Após a punção da agulha e posterior dilatação do trajeto, um eletrodo quadripolar é colocado. As figuras 5 e 6 mostram a posição correta do eletrodo quadripolar. EPNT é um método simples que consiste na punção com agulha de 34G cranial ao maléolo medial e posterior à tibia. Um eletrodo de superfície também é fixado ao arco plantar (Figura 7). Novas técnicas de estimulação implante tibial estão sendo atualmente estudadas.

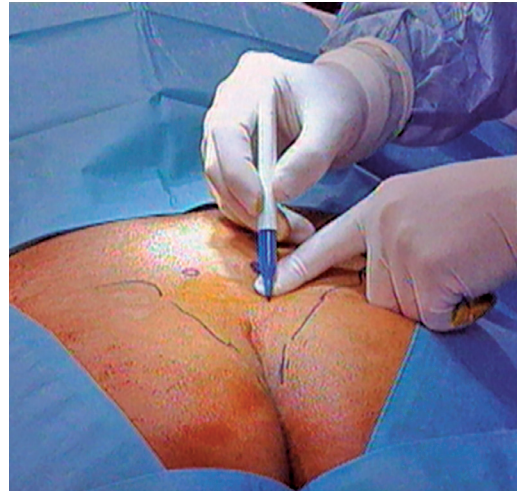


Figura 2: Marcação cutânea dos pontos de referência para introdução da agulha no forame S3

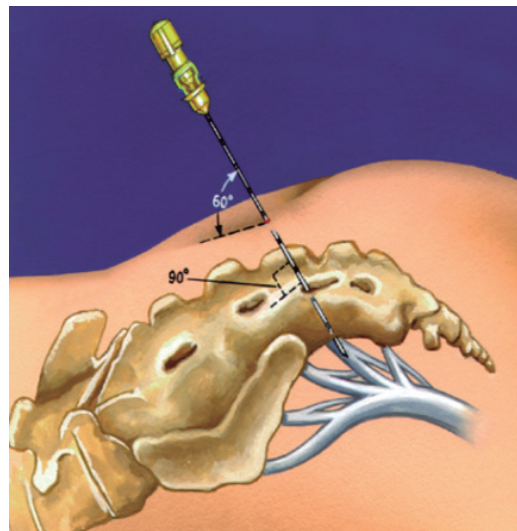


Figura 3: Representação esquemática da inserção da agulha

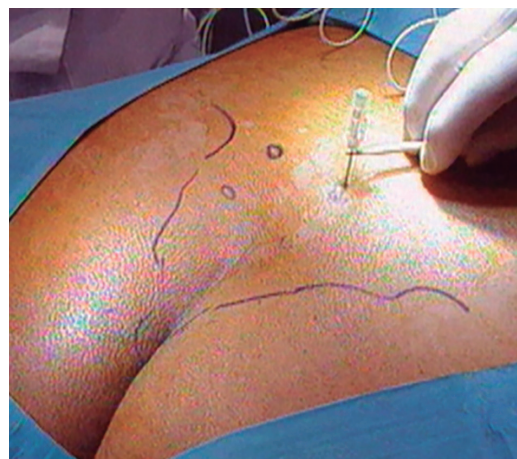


Figura 4: Estimulação S3 através da agulha



Resultados

Foram publicados inúmeros estudos randomizados controlados (ERC) utilizando EPNT⁽⁷⁾. O estudo SumiT comparou EPNT com um dispositivo placebo. Nele, os pacientes tratados com EPNT relataram uma taxa significativamente mais alta de melhora moderada a acentuada do que aqueles que usaram o dispositivo placebo (54,5% EPNT versus 20,9% placebo). Os pacientes descreveram uma redução do número de micções em 24 horas e menos episódios de urgência e incontinência com EPNT. O estudo OrBIT comparou EPNT com tolterodina de liberação prolongada por 12 semanas. Numa avaliação subjetiva, 79,5% das mulheres relataram melhora com EPNT e 60,5% com tolterodina. Entretanto, o volume urinado foi similar e modesto em ambos os grupos. A Associação Europeia de Urologia considera a EPNT um tratamento confiável para pacientes com HD (nível de evidência 2b).

Existem mais estudos com NMS para uso em diversas situações. A maioria desses estudos avaliou pacientes com HD e síndrome urgência-frequência.

Kessler et al.⁽⁴⁾ descreveram uma redução significativa do número de micções, episódios de incontinência e uma taxa de melhora subjetiva alta (mediana: 80%) em pacientes com HD. O estudo InSite recentemente publicado⁽¹⁴⁾ descreveu uma taxa de sucesso de 85%. Foram também publicados estudos positivos sobre o uso de NMS para tratamento de RU. Kessler et al.⁽⁴⁾ apresentaram uma melhora da micção e redução da taxa de autocateterismo em pacientes tratados com este dispositivo. Peeters et al.⁽¹⁵⁾ também mostraram uma taxa de sucesso de 73% em RU idiopática. O dispositivo é aprovado pela FDA para uso nos Estados Unidos em ambas as indicações. Deve-se ressaltar que existem vários novos dispositivos de NMS sendo estudados.

O uso de NMS para bexiga neurogênica e dor crônica permanece controverso. Apesar de existirem dados apoiando seu uso em algumas situações^(4,5,12,13), esses pacientes devem ser avaliados caso a caso. Os dados para o uso em pacientes com bexiga neurogênica são mais consistentes do que aqueles dos pacientes com bexiga dolorosa.

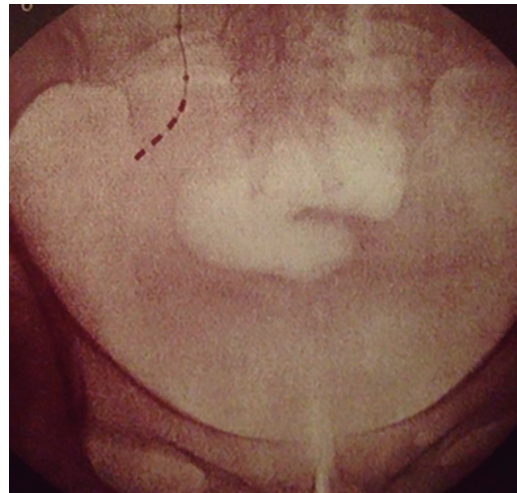


Figura 5: Vista anteroposterior do eletrodo



Figura 6: Vista lateral do eletrodo



Figura 7: Procedimento PTNS





Referências

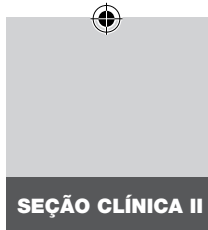
1. Aboseif SR, Kim DH, Rieder JM, Rhee EY, Menefee SA, Kaswick JR, et al. Sacral neuromodulation: cost considerations and clinical benefits. *Urology* 2007; 70(6):1069–73—discussion1073-4.
2. Levin PJ, Wu JM, Kawasaki A, Weidner AC, Amundsen CL. The efficacy of posterior tibial nerve stimulation for the treatment of overactive bladder in women: a systematic review. *Int Urogynecol J* 2012; 23(11):1591-7.
3. Lucas MG, Bosch RJJ, Burkhard FC, Cruz F, Madden TB, Nambiar AK, et al. EAU guidelines on surgical treatment of urinary incontinence. *European Urology* 2012; 62(6):1118-29.
4. Kessler TM, Buchser E, Meyer S, Engeler DS, Al-Khodairy A-W, Bersch U, et al. Sacral Neuromodulation for Refractory Lower Urinary Tract Dysfunction: Results of a Nationwide Registry in Switzerland. *European Urology* 2007; 51(5):1357-63.
5. Kessler TM, La Framboise D, Trelle S, Fowler CJ, Kiss G, Pannek J, et al. Sacral Neuromodulation for Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction: Systematic Review and Meta-analysis. *European Urology* 2010; 58(6):865-74.
6. Shafik A. A study of the continence mechanism of the external urethral sphincter with identification of the voluntary urinary inhibition reflex. *JURO* 1999; 162(6):1967-71.
7. Staskin DR, Peters KM, MacDiarmid S, Shore N, de Groat WC. Percutaneous Tibial Nerve Stimulation: A Clinically and Cost Effective Addition to the Overactive Bladder Algorithm of Care. *Current urology reports* 2012; 13(5):327-34.
8. Blok BFM, Groen J, Bosch JLHR, Veltman DJ, Lammertsma AA. Different brain effects during chronic and acute sacral neuromodulation in urge incontinent patients with implanted neurostimulators. *BJU International* 2006; 98(6):1238-43.
9. Aló KM, Holsheimer J. New Trends in Neuromodulation for the Management of Neuropathic Pain. *Neurosurgery* 2002; 50(4):690.
10. Winters JC, Dmochowski RR, Goldman HB, Herndon CDA, Kobashi KC, Kraus SR, et al. Urodynamic studies in adults: AUA/SUFU guideline. *The Journal of Urology* 2012; 188(6 Suppl):2464-72.
11. Gormley EA, Lightner DJ, Faraday M, Vasavada SP. Diagnosis and Treatment of Overactive Bladder (Non-Neurogenic) in Adults: AUA/SUFU Guideline Amendment. *The Journal of Urology* 2015; 193(5):1572-80.
12. Chaabane W, Guillotreau J, Castel lacanal E, Abu Anz S, De Boissezon X, Malavaud B, et al. Sacral neuromodulation for treating neurogenic bladder dysfunction: Clinical and urodynamic study. *Neurourol Urodyn* 2011; 30(4):547-50.
13. Srivastava D. Efficacy of sacral neuromodulation in treating chronic pain related to painful bladder syndrome/interstitial cystitis in adults. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology* 2012; 28(4):428-8.
14. Noblett K, Siegel S, Mangel J, Griebing TL, Sutherland SE, Bird ET, et al. Results of a prospective, multicenter study evaluating quality of life, safety, and efficacy of sacral neuromodulation at twelve months in subjects with symptoms of overactive bladder. *Neurourol Urodyn* 2016; 35(2):246-51.
15. Peeters K, Sahai A, De Ridder D, Van Der Aa F. Long-term follow-up of sacral neuromodulation for lower urinary tract dysfunction. *BJU International* 2014; 113(5):789-94.



SEÇÃO CLÍNICA II

**TRATAMENTO UROLÓGICO DAS
DNTUI EM DOENÇAS NEUROLÓGICAS**





1. CAUSAS CONGÊNITAS DE DISFUNÇÃO NEUROGÊNICA DO TRATO URINÁRIO INFERIOR

Autores: Ubirajara Ferreira, Todd Purves

Introdução

A etiologia das disfunções neurogênicas do trato urinário inferior (DNTUI) na população pediátrica está em geral relacionada a malformações do tubo neural. Falhas de fusão da porção caudal do tubo neural podem ocorrer em graus e gravidades variáveis e a mielodisplasia associada pode interferir profundamente no funcionamento dos tratos urinário e intestinal inferiores. As situações mais frequentes estão listadas na tabela abaixo.

Mielodisplasia aberta	85%
Mielodisplasia oculta/fechada (lipoma, meningocele, síndrome da medula dividida, meningocele anterior)	8%
Agenesia sacral	1%
Síndromes associadas (ânus imperfurado 40%)	1%
Lesão do sistema nervoso central (paralisia cerebral, tumores primários ou metastáticos do cérebro/medula espinhal)	4%

Conforme evidenciado na tabela, aproximadamente 96% das crianças com DNTUI apresentam uma causa congênita e 93% dos casos resultam de disrafismo espinhal. Em pacientes com sinais externos evidentes de defeitos congênitos, como disrafismo espinhal aberto ou ânus imperfurado, normalmente o urologista é consultado após o diagnóstico inicial estabelecido por pediatras, cirurgiões pediátricos ou neurocirurgiões. Em comunidades nas quais os exames ultrassonográficos pré-natais são rotineiros, esses diagnósticos são feitos comumente antes do nascimento dos bebês. Quando os defeitos anatômicos associados são mais sutis, como disrafismo espinhal oculto ou agenesia sacral, o paciente em geral apresenta dificuldade de aquisição do controle miccional na idade correta. Cabe ao urologista suspeitar de doença neurológica de base em crianças com queixas de disfunção do trato urinário inferior. Essas crianças provavelmente não melhorarão com medidas conservadoras de tratamento, que são úteis para a população sem doença neurológica associada. Crianças com DNTUI têm risco de progressão para insuficiência renal se não tratadas adequadamente.



Tanto o diagnóstico como os tratamentos descritos neste capítulo são baseados na terminologia e recomendações da International Children's Incontinence Society⁽¹⁾.

Avaliação inicial⁽²⁾

As recomendações quanto à avaliação inicial variam de acordo com o paciente: se é um recém-nascido com defeito congênito conhecido ou uma criança em idade de controle esfinteriano que apresenta sintomas do trato urinário inferior. Ambas serão discutidas a seguir.

História:

Recém-nascidos

1. Obter informações sobre ecografias pré-natais. Qual o defeito espinhal observado? Havia evidência de hidronefrose ou bexiga distendida? Os níveis de líquido amniótico eram normais?
2. Certificar-se da presença de qualquer problema ligado à gravidez, para determinar se há suspeita de outras condições associadas. A ocorrência de diabetes na mãe está ligada à agenesia sacral. Mães que não usam ácido fólico na gestação têm risco aumentado de gerar crianças com espinha bífida.
3. A criança está estável hemodinamicamente? Caso não, a investigação urológica deve ser postergada.
4. Há necessidade de correção cirúrgica imediata para fechar o defeito? Isso também pode retardar a investigação urológica.
5. A criança tem urinado? O resíduo pós-miccional foi medido por ultrassom vesical ou cateterismo? Caso positivo, qual o volume?

Crianças em idade de controle esfinteriano

1. Quais são as queixas relacionadas ao trato urinário inferior e há quanto tempo estão presentes? Essas questões devem ser incluídas numa avaliação habitual de todas as crianças com sintomas do trato urinário inferior (do inglês: lower urinary tract symptoms – LUTS). Caso os problemas persistam desde o nascimento, deve-se suspeitar de uma causa congênita.
2. A incontinência ocorre durante o dia, durante a noite ou em ambos os períodos? Crianças com problemas neurogênicos tipicamente apresentam o problema em ambos.
3. A criança já teve infecções urinárias (bexiga ou rim)?
4. Já houve tentativa de tratamento conservador (micção programada, uso de laxantes para tratamento da constipação intestinal)?
5. A falha do tratamento conservador sugere fortemente a necessidade de investigação adicional, já que as crianças com DNTUI tipicamente não respondem a essa modalidade de tratamento.
6. A criança já foi investigada com ecografia das vias urinárias, urofluxometria, uretrocistografia miccional ou estudo urodinâmico? Perguntar também sobre ecografias pré-natais. Qualquer anormalidade detectada deveria ser acompanhada, pois poderia sugerir diagnóstico de DNTUI.
7. Avaliar a função intestinal, como a presença de constipação, fezes endurecidas, incontinência fecal etc. Entretanto, esses problemas estão habitualmente presentes em todas as crianças com LUTS.



8. A criança apresenta sinal ou sintoma neurológico, como fraqueza de extremidades inferiores, paralisia, sensibilidade diminuída ou convulsões? A presença de qualquer um deles favorece a suspeita de etiologia neurológica.
9. Em qualquer criança que se queixa de disfunção vesical ou intestinal recente, com ou sem fraqueza dos membros inferiores ou sensibilidade diminuída, deve-se suspeitar de disrafismo espinhal oculto.
10. O diário miccional, detalhando frequência e volume miccional, incluindo ingestão de líquidos e episódios de incontinência, pode fornecer informações significativas na avaliação inicial. Deve ser preenchido por pelo menos dois dias, não necessariamente consecutivos. O diário intestinal ao longo de uma a duas semanas também pode ser muito útil.

Exame físico:

1. O exame da coluna espinhal é crítico em todas as crianças com LUTS. Os recém-nascidos com disrafismo espinhal aberto apresentarão uma lesão evidente. Qualquer recém-nascido que tenha pelos ou covas sobre a coluna espinhal inferior deve ser submetido a ecografia espinhal ou ressonância magnética (RM) para pesquisa de disrafismo oculto (“medula presa”, “medula ancorada”). Crianças mais velhas (>3 meses) necessitam de RM, não de ultrassom. Aproximadamente 95% das crianças com disrafismo oculto (“medula presa”, “medula ancorada”) são diagnosticadas no período neonatal pela presença de estigmas cutâneos que incluem alterações e distorções da fenda glútea, lipomas, manchas ou tufo pilosos na região lombossacra. Nádegas achatadas e fenda glútea encurtada são patognomônicas de agenesia sacral.
2. O exame abdominal deve focar a palpação dos rins, para pesquisa de hidronefrose, massa suprapúbica compatível com retenção urinária e bexiga distendida.
3. Realizar exame neurológico completo com ênfase nas extremidades inferiores e também no tônus do esfíncter anal. O achado de alterações indica a necessidade de investigação neurológica adicional.
4. Atrofia muscular, alterações da marcha e fraqueza dos membros inferiores são sinais de defeitos neurológicos de base.

Exames de imagem:

1. Ecografias renais e da bexiga devem ser realizadas em todos os recém-nascidos com diagnóstico neurológico recente, em crianças com história/exame físico sugestivos de neuropatias ou em crianças mais velhas com LUTS refratários ao tratamento conservador. O encontro de hidronefrose, hidroureter, alteração da espessura da parede vesical ou discrepância entre o contorno e o tamanho dos rins deve levar à realização de uretrocistografia miccional e estudo urodinâmico.
2. A ecografia e a RM da coluna espinhal são recomendadas a recém-nascidos com suspeita de disrafismo oculto (“medula presa”, “medula ancorada”). O ultrassom espinhal não é útil para crianças com mais de 3 meses de idade, realizando-se a partir dessa idade exclusivamente RM. A crianças em idade de controle esfíncteriano com sinais/sintomas de disrafismo oculto recomenda-se a realização imediata de RM e, caso se identifique o problema, o imediato encaminhamento ao neurocirurgião.
3. Geralmente, realizam-se raios-X do abdome e das vias urinárias em crianças



em idade de controle esfinteriano para avaliar a função intestinal. A morfologia da coluna deve ser cuidadosamente verificada quanto à presença de falha de fusão do arco vertebral posterior ou agenesia sacral.

4. A uretrocistografia miccional pode ser realizada isoladamente ou em combinação com o estudo urodinâmico (videourodinâmica). Deve ser realizada em todas as crianças com disrafismo aberto, pacientes com doenças neurológicas e LUTS e crianças com alterações na ecografia e da bexiga, assim como em crianças com história de infecção urinária febril.

Estudo urodinâmico (UD)⁽³⁾:

Idealmente, o estudo urodinâmico é realizado em combinação com a fluoroscopia e é chamado de videourodinâmica. Todas as crianças que nascem com disrafismo espinhal aberto devem ser submetidas a esse estudo com aproximadamente 2-3 meses de idade, após recuperação da cirurgia da coluna espinhal. Qualquer criança com LUTS diagnosticada com disrafismo oculto deve também ser submetida a UD. Pacientes refratários ao tratamento conservador de LUTS mas sem evidências de doença neurológica de base podem ter benefícios com o UD, porém os pais/familiares e cuidadores devem tomar essa decisão, tendo em vista o caráter invasivo do exame. Frequentemente, pacientes com diagnóstico de disrafismo oculto e síndrome da “medula presa”/“medula ancorada” são encaminhados para estudo urodinâmico. Nesses casos, a sensibilidade do UD para encontrar alterações mesmo subclínicas da função vesical poderá auxiliar a decisão sobre cirurgia medular. Essa recomendação tem o benefício extraordinário de acelerar a cirurgia e prevenir o desenvolvimento de disfunção miccional. (*Para mais informações, vide capítulo intitulado “Videourodinâmica: o que demonstra e como é realizada.”)

Considerações especiais do estudo urodinâmico em pacientes pediátricos:

O estudo urodinâmico é discutido em capítulo específico, e esta seção abordará os desafios dessa forma de investigação na população pediátrica.

1. A urodinâmica, por ser um exame relativamente invasivo, causa ansiedade que pode gerar dificuldades e artefatos durante sua execução. Especialistas em cuidados infantis devem ser envolvidos para preparar e acalmar a criança e os pais. Os bebês podem se distrair com bolhas de sabão ou com brinquedos que prendam a atenção. Já as crianças mais velhas, com vídeos, videogames ou outras diversões. O uso de anestesia geral pode afetar em muito a fisiologia e deve ser evitado. Entretanto, a colocação de sondas sob anestesia talvez seja necessária em alguns pacientes. Pode-se utilizar midazolam intranasal, 0,5 mg/kg, para reduzir a ansiedade, com riscos reduzidos, e não parece afetar os resultados.
2. Idealmente os pacientes sentam-se durante a fase miccional, mas nem sempre isso é possível em crianças com defeitos neurológicos. Nesses casos, e para todos os recém-nascidos, somente a fase de armazenamento pode ser estudada, já que os estudos de fluxo nem sempre são confiáveis. Informações sobre a complacência e a contratilidade do detrusor, a determinação da pressão detrusora de perda urinária (do inglês: detrusor leak point pressure – DLPP), a verificação visual do jato urinário e a medida do resíduo pós-miccional são extremamente úteis para o entendimento do comportamento vesicoesfinteriano em crianças neuropatas.





3. Do mesmo modo que em adultos, o enchimento deve ser realizado na velocidade de 5-10% da capacidade vesical/minuto ou no máximo 10 ml/minuto. Os recém-nascidos tipicamente apresentam volumes vesicais de 20 a 30 ml, mas não existe uma fórmula para a estimativa da capacidade vesical. A realização de dois ou três ciclos pode auxiliar o ajuste a uma velocidade de instilação adequada. Para crianças de 4 a 12 anos, a capacidade vesical estimada (CVE), em ml, é de $\{(idade\ em\ anos + 1) \times 30\}$, até o máximo de 390 ml aos 12 anos.
4. Sugere-se o uso de um cateter de duplo lúmen 6 Fr na bexiga e um balão retal de 8 Fr em crianças.
5. A medida da sensibilidade pode ser difícil em crianças jovens e impossível em recém-nascidos, o que impede informações como “primeiro desejo miccional” ou “vontade imperiosa de urinar”. Para pacientes pediátricos, a sensibilidade pode ser inferida pelo exame físico e referida como normal, aumentada ou hipersensível, diminuída ou hipossensível, ou ausente.
6. Crianças normais sem doença urológica podem apresentar resíduos pós-miccionais variáveis. Em crianças de 4 a 6 anos, um único resíduo medido de 30 ml ou >21% da CVE ou resíduos repetidos de >20 ml ou >10% da CVE são considerados significativos. Em crianças de 7 a 12 anos, os valores de corte são >20 ml ou >15% da CVE numa medida única ou de >10 ml ou >6% da CVE em medidas repetidas.

Avaliação durante seguimento:

1. Recém-nascidos e crianças

Se o estudo urodinâmico inicial mostrar hiperatividade do detrusor, o paciente deverá receber anticolinérgicos e cateterismo intermitente. O UD deve ser repetido após dois a três meses do início para avaliar se o tratamento está sendo eficaz para reduzir as pressões e a hiperatividade. Essas crianças devem ser seguidas com ultrassonografia renal a cada seis meses durante os dois primeiros anos de vida, e deve-se suspeitar do desenvolvimento de ancoramento medular se surgirem sintomas de piora do quadro miccional. A uretrocistografia miccional precisa ser repetida caso se observe aumento da hidronefrose, suspeita de lesão renal ou presença de infecção do trato urinário febril. Para crianças com bexiga muito alterada no UD e com refluxo, o mapeamento com DMSA pode ser útil para avaliar a lesão renal de base.

2. Crianças até adolescentes

Deve-se recomendar a realização de ecografias renais anuais juntamente com exame físico para verificar qualquer progressão de sintomas neurológicos. UD deverá ser realizado se forem detectadas alterações progressivas na ecografia, piora de qualquer função neurológica ou se existirem alterações funcionais da bexiga e do intestino. A investigação da presença de medula presa deve ser iniciada se o UD sugerir deterioração vesical.

3. Adolescentes até adultos

Deve-se realizar exame físico e ecografia renal anuais, na suspeita de medula presa durante os estírios de crescimento. Alterações hormonais e anatômicas durante a puberdade podem melhorar a continência em até metade dos pacientes. Alterações significativas da função urinária devem ser investigadas imediatamente com novo UD. Após atingirem Tanner V, os exames físicos e as ecografias renais podem ser espaçados para cada cada anos.



Tratamento⁽⁴⁾:

O tratamento de crianças com DNTUI tem dois objetivos: 1) proteger os rins de eventuais lesões e 2) promover continência social. O primeiro objetivo deve ser buscado de forma mais agressiva já que as crianças com DNTUI historicamente apresentam altos índices de insuficiência renal precoce e de morbimortalidade quando não tratadas adequadamente. O segundo objetivo deve ser adequado às necessidades dos pacientes e da família. Muitos desses pacientes e sua família não apresentarão o mesmo nível de preocupação quanto à continência em relação aos seus cuidadores médicos. Já que a participação do paciente/família é crítica para a obtenção de continência adequada, é necessário um alto nível de motivação.

Cateterismo intermitente:

Indiscutivelmente, o avanço mais importante, desde os anos 1970, no tratamento de crianças com DNTUI foi a introdução do cateterismo intermitente. No período neonatal, o CI pode ser realizado como ferramenta diagnóstica para certificar-se de que a criança é capaz de esvaziar a bexiga voluntariamente ou via perda sob baixa pressão. O fator mais importante que determina o início do CI em crianças é a função vesical avaliada pelo UD. Crianças com dissinergia detrusor-esfincteriana (DDE), bexiga com complacência diminuída, DLPP>40 cmH₂O, infecções múltiplas ou piora da hidronefrose devem ser postas em regime de CI. Para crianças com boa resistência do colo vesical mas que são incapazes de esvaziar efetivamente a bexiga, o CI pode ser útil para obtenção de continência social. Ele pode ser iniciado por orientação do médico ou por iniciativa do paciente, pais ou cuidadores.

A European Association of Urology (EAU) recomenda em suas diretrizes o uso de cateteres descartáveis e técnica asséptica para adultos com DNTUI. A International Children's Continence Society (ICCS) não faz essa recomendação, citando a falta de evidências consistentes em crianças, e sugere que a decisão de utilizar cateteres descartáveis ou de uso múltiplo e de técnica limpa vs. asséptica deve ser individualizada.

O tamanho do cateter deve ser escolhido de acordo com o tamanho e anatomia da criança. Os recém-nascidos em geral usam cateteres 6 ou 8 Fr. Cateteres de Coude podem ter introdução facilitada em meninos. Conforme a criança cresce, o tamanho da sonda pode ser aumentado proporcionalmente, já que o esvaziamento mais eficiente pode melhorar a complacência vesical. Muitas crianças em idade escolar podem tolerar uma sonda 10 Fr e esta pode progredir para 12 Fr quando os pacientes se aproximam da puberdade. Adolescentes e adultos devem utilizar a menor sonda possível que permita o esvaziamento eficiente.

Tratamento medicamentoso:

Evidências nível 1 apoiam o uso de medicação anticolinérgica em crianças com hiperatividade do detrusor e/ou pressão alta de armazenamento, para prevenção de lesões progressivas dos tratos urinários superior e inferior. Esses medicamentos também podem auxiliar crianças com hiperatividade detrusora na obtenção da continência. Devido a aspectos regulatórios, os medicamentos mais comumente utilizados em crianças são oxibutinina e tolterodina. A dose de oxibutinina é de 0,2 a 0,4 mg/kg e geralmente é administrada a cada 8/12 horas. Tipicamente, utiliza-se uma solução de 1 mg/ml até que a criança seja capaz de engolir comprimidos e esteja usando uma dose de pelo menos 5 mg. Do mesmo modo que em adultos, fórmulas de liberação lenta, aplicações transdérmicas e injeção intravesical (rara) podem ser usadas para reduzir os efeitos colaterais e aumentar a adesão do paciente ao tratamento. Poucas dessas modalidades foram formalmente estudadas em crianças, mas são comumente utilizadas na prática clínica.



Os efeitos colaterais mais comuns dos anticolinérgicos em crianças incluem constipação, boca seca e intolerância ao calor. Os pacientes e os pais devem ser questionados quanto a esses aspectos em cada visita clínica, e podem ser necessários ajustes de dose e via de administração. Existem atualmente controvérsias sobre os efeitos em longo prazo dos anticolinérgicos na função cognitiva de crianças pequenas e em desenvolvimento. Os estudos não são definitivos, mas é provável que passem a ser usados anticolinérgicos mais seletivos ou relaxantes vesicais com mecanismos alternativos, como os beta-3 agonistas. No momento, a oxibutinina e a tolterodina na forma de liberação rápida ou lenta permanecem como os medicamentos mais comumente utilizados.

Injeção intravesical de toxina botulínica (TB):

A injeção intravesical de toxina botulínica, aprovada para adultos com hiperatividade detrusora neurogênica ou sintomas de bexiga hiperativa idiopática, atualmente está sendo testada em crianças. A toxina botulínica é útil no tratamento da hiperatividade do detrusor e redução da pressão vesical de armazenamento em pacientes que não respondem adequadamente ao tratamento anticolinérgico. Na pediatria, a TB pode ser muito útil a crianças com indicação de ampliação vesical mas que são muito jovens para uma intervenção desse porte. A TB é uma alternativa menos agressiva que as ampliações vesicais e derivações urinárias em pacientes refratários ao tratamento conservador. Os pacientes submetidos a injeção de TB devem ser informados de que uma resposta eficaz pode levar algumas semanas para ocorrer após a injeção e que o procedimento, se eficiente, deve ser repetido periodicamente.

Antibióticos:

Os pacientes com sinais e sintomas de infecção do trato urinário (ITU) precisam sempre realizar urocultura, e o tratamento antibiótico deve ser baseado na sensibilidade do agente, utilizando-se a droga com espectro de ação o mais restrito possível. Como os pacientes submetidos a CI de rotina apresentam colonização do trato urinário, é imperativo que o tratamento somente seja indicado àqueles com ITU sintomática, e não com bacteriúria assintomática. Esse aspecto é fundamental, pois o supertratamento leva ao surgimento de bactérias de maior virulência e resistência antibiótica, sem benefícios clínicos. É importante ainda ressaltar que existem evidências nível 1 contra o uso rotineiro de antibioticoterapia profilática para esta população. Entretanto, em pacientes selecionados, podem ser indicados períodos de profilaxia. Nesses casos, pode-se utilizar trimetoprim/sulfametoxazol, nitrofurantoína ou gentamicina intravesical, para quebrar ciclos de infecções. Esses agentes devem ser usados por tempo limitado.

Neuromodulação:

Estudos que usam estimulação ou neuromodulação transcutânea do nervo sacral, apesar de promissores em crianças intactas neurologicamente, ainda apresentam resultados desapontadores em pacientes com DNTUI. No momento, devem ser considerados como investigacionais.

Biofeedback:

Biofeedback ainda não foi suficientemente estudado em crianças com DNTUI. Tendo em vista o risco relativamente baixo e a característica não invasiva da intervenção, seu uso



pode ser tentado em crianças com exame neurológico relativamente normal, com sensibilidade intacta e algum controle do esfíncter urinário.

Cirurgia:

Pode ser necessário intervenção cirúrgica em uma minoria de crianças com DNTUI, em casos nos quais o CI e o tratamento anticolinérgico são inadequados para proteção dos rins e/ou para atingir continência. A abordagem deve ser individualizada e baseada no quadro clínico, na avaliação com exames de imagem e no UD.

1. Vesicostomia

Tipicamente a vesicostomia é realizada em crianças com bexiga muito comprometida, com piora da hidronefrose e/ou infecções recorrentes e que não podem ou não utilizam CI. É considerado um procedimento temporário até que a criança seja capaz de tolerar CI. O crescimento corporal e a possibilidade de recomendar um procedimento cirúrgico para criação de um conduto cutâneo cateterizável (Mitrofanoff) poderão indicar a reversão da vesicostomia. A drenagem através da vesicostomia pode ser problemática em crianças mais velhas pela dificuldade de encontrar dispositivos coletores de tamanho adequado.

2. Ampliação vesical

Um segmento de intestino grosso ou delgado pode ser muito eficaz em aumentar o tamanho da bexiga, bem como em diminuir a pressão de armazenamento e a hiperatividade detrusora. O uso de bolsas gástricas foi abandonado e desencorajado devido à possibilidade de ocorrência da síndrome da hematúria/disúria. A produção de muco pelo segmento intestinal em pacientes submetidos a enterocistoplastias é um problema comum e geralmente pior nos primeiros seis a 12 meses após a cirurgia – pode ser tratada com irrigação diária para prevenir infecção e formação de cálculos. A acidose metabólica pode levar a desmineralização óssea e impedimento do crescimento linear. Deve-se ainda ressaltar que crianças submetidas a reconstruções com uso de segmentos intestinais apresentam um risco significativo de malignidade na bexiga ampliada ao longo do tempo e, dessa forma, é importante a avaliação anual com citologia e cistoscopia, iniciadas após cinco a dez anos da cirurgia.

3. Reconstrução do colo vesical (RCV)

RCV é a maneira mais eficiente de promover continência em crianças com baixa resistência uretral. O objetivo, em especial em crianças, é limitar a diminuição da capacidade vesical que ocorre invariavelmente nesses procedimentos. RCV com flap, como, por exemplo, o procedimento de Pippe-Salle, funciona bem e permite a cateterização da uretra com um cateter 12 Fr ou menor. O procedimento de Young-Dess-Leadbetter, apesar de muito eficaz para os pacientes com extrofia, pode ser muito difícil de ser cateterizado e deve ser evitado nessa população. Apesar de a RCV obter um alto índice de continência, a taxa de reoperação não deve ser subestimada.

4. Slings com fásia

A suspensão do colo vesical para o músculo reto ou osso púbico deve ser efetuada em crianças com fásia autóloga, e não com materiais sintéticos. Podem ser procedimentos isolados em crianças com defeitos moderados do esfíncter ou realizados conjuntamente com RCV em crianças com baixas pressões de perda aos esforços. Os melhores resultados dos slings são mais observados em meninas do que em meninos.



5. Esfíncter urinário artificial

Com o aperfeiçoamento deste dispositivo, as taxas de revisão diminuíram, mas ainda devem ser consideradas em pacientes com longa expectativa de vida. Em crianças que cresceram normalmente, o esfíncter artificial é uma opção razoável, que pode promover a continência e, ao mesmo tempo, permitir a realização de CI por via uretral. Deve-se informar aos pacientes que, ao longo da vida, poderão ser necessárias revisões para correção de mau funcionamento ou erosão uretral.

6. Condutos de Mitrofanoff e Monti-Yang

A criação de um conduto continente da bexiga para a parede abdominal, idealmente colocado na cicatriz umbelical, utilizando-se o apêndice cecal (Mitrofanoff) ou um segmento de intestino delgado (Monti-Yang), fornece uma alternativa de cateterização além da uretra. Esses procedimentos são particularmente úteis em crianças com destreza manual limitada, uretra ou colo vesical sensíveis, obstrução da uretra ou do colo vesical e cadeirantes, bem como para auxiliar mulheres cadeirantes a ganhar independência dos cuidadores para cateterização. A estenose do estoma é a complicação mais comum e pode exigir revisão cirúrgica, seguida por falsos trajetos e vazamento devido a falha do mecanismo de continência.

Tratamento do intestino(5):

A maioria das crianças com DNTUI apresenta, em associação, disfunção neurogênica do intestino, a qual também precisa de tratamento. Geralmente é necessário o uso rotineiro de laxantes (formadores de bolo fecal) como primeira linha de tratamento. Laxantes estimulantes, como o bisacodil, podem ainda ser necessários. Supositórios e desimpactação manual auxiliam na efetividade do tratamento em casos selecionados. Para que os pacientes atinjam continência fecal, enemas com ponta em cone podem ser realizados diariamente e são frequentemente utilizados para esse objetivo. Peristeen é um novo dispositivo para irrigação transanal que lava mais eficientemente o intestino, prevenindo formação de fecalomas. Quando essas medidas não são satisfatórias, enemas colônicos anterógrados são muito eficazes, mas necessitam da passagem de um tubo de cecostomia de Chait ou do uso do apêndice cecal como conduto, que é exteriorizado como estoma (procedimento MACE; do inglês: Malone Antegrade Continence Enema). Complicações frequentes incluem infecções, vazamento ao redor do tubo ou conduto, e estenose do estoma.

Transição para o cuidado adulto

Em centros nos quais os pacientes são transferidos do cuidado pediátrico urológico para um urologista de adultos, é importante uma boa comunicação entre os profissionais, em virtude da complexidade desses pacientes. Uma vez que o crescimento esteja completo, há uma tendência à estabilização do quadro urológico, e a vigilância com ecografias renais pode ser espaçada para cada três anos. Avaliação urodinâmica periódica é recomendada, especialmente se houver alteração clínica ou na função renal. Um dos principais fatores prognósticos de bem-estar desses pacientes é a adesão ao CI. Desse modo, eles devem ser cuidadosamente monitorados e encorajados a manter esse procedimento. Cálculos e ITUs são complicações comuns em adultos com DNTUI congênita e devem ser tratados de imediato para evitar consequências negativas a longo prazo.



Referências

1. Austin, P.F., et al. *The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: update report from the Standardization Committee of the International Children's Continence Society. J Urol, 2014. 191(6): p. 1863-1865 e13.*
2. Bauer, S.B., et al. *International Children's Continence Society's recommendations for initial diagnostic evaluation and follow-up in congenital neuropathic bladder and bowel dysfunction in children. NeuroUrol Urodyn, 2012. 31(5): p. 610-4.*
3. Bauer, S.B., et al. *International Children's Continence Society standardization report on urodynamic studies of the lower urinary tract in children. NeuroUrol Urodyn, 2015. 34(7): p. 640-7.*
4. Rawashdeh, Y.F., et al. *International Children's Continence Society's recommendations for therapeutic intervention in congenital neuropathic bladder and bowel dysfunction in children. NeuroUrol Urodyn, 2012. 31(5): p. 615-20.*
5. Burgers, R.E., et al. *Management of functional constipation in children with lower urinary tract symptoms: report from the Standardization Committee of the International Children's Continence Society. J Urol, 2013. 190(1): p. 29-36.*





2. OUTRAS DISFUNÇÕES DO TRATO URINÁRIO INFERIOR EM CRIANÇAS (INCLUINDO MICÇÃO DISFUNCIONAL E HIPERATIVIDADE DO DETRUSOR IDIOPÁTICA)

Autores: Ubirajara Barroso, Todd Purves

1. Introdução

Mesmo após o controle da função esfíncteriana, as crianças podem apresentar sintomas do trato urinário inferior (lower urinary tract symptoms – LUTS) e/ou disfunção do trato urinário inferior (lower urinary tract dysfunction – LUTD). Esses sintomas não necessariamente representam doenças e podem desaparecer com o tempo, com a maturação neurofisiológica. A ocorrência de LUTS após os cinco anos de idade caracteriza um quadro disfuncional⁽¹⁾.

Os principais LUTS encontrados na população pediátrica incluem urgência miccional, frequência, incontinência urinária diurna, enurese, hesitação, postergação da micção, noctúria, jato fraco e interrompido.

Crianças com urgência miccional costumam realizar manobras para evitar a incontinência urinária ou retardar a micção, tais como apertar os genitais, cruzar as pernas ou fazer agachamento pressionando o períneo contra o calcanhar. Quando a LUTD está associada com constipação intestinal, o quadro é denominado disfunção vesical e intestinal (do inglês: bladder bowel dysfunction BBD).

Por diversas razões, a LUTD deve ser reconhecida e tratada:

1. Os sintomas são desconfortáveis para a criança;
2. Dela podem decorrer alterações vesicais como hipertrofia do detrusor, redução da capacidade e complacência vesicais, e falência do detrusor;
3. Pode existir associação com alterações psicológicas, refluxo vesicoureteral e/ou infecção urinária recorrente.





Muitas vezes, simples orientações comportamentais são suficientes para a melhora dos LUTS. Entretanto, medidas mais específicas podem ser necessárias. Neste capítulo discutiremos os principais aspectos relacionados à LUTD na população pediátrica.

2. Epidemiologia

Aproximadamente 10% das crianças a partir dos 5 anos de idade apresentarão urgência miccional ou incontinência urinária diurna⁽²⁾. Estima-se que, aos 7 anos, cerca de 6% das meninas e 4% dos meninos tenham incontinência urinária diurna⁽³⁾.

3. Condições associadas

A LUTD é frequentemente associada a refluxo vesicoureteral, alterações psicológicas, infecção urinária, obesidade e constipação intestinal.

3.1. Refluxo vesicoureteral

O refluxo vesicoureteral está associado à LUTD em até 46% dos casos⁽⁴⁾. Em geral, o refluxo é secundário ao aumento da pressão intravesical e tende a apresentar resolução espontânea após o tratamento da LUTD. Mais comumente ocorrem refluxos de baixo grau.

3.2. Alterações psicológicas

Cerca de um terço das crianças com LUTD apresenta alterações como isolamento social, comportamento transgressor e/ou desafiador, déficit de atenção e hiperatividade, e baixa autoestima⁽⁵⁾. Crianças com incontinência fecal associada parecem ser as mais afetadas.

Há algum tempo, acreditava-se que as alterações psicológicas eram a causa da LUTD. Hoje em dia, a teoria mais aceita é a existência de atividade alterada dos centros supraespinhais, os quais estão relacionados ao controle das emoções e à função executiva, bem como ao controle do trato urinário inferior⁽⁶⁾.

3.3. Alterações defecatórias (BBD)

Cerca de metade das crianças com LUTD também apresenta constipação intestinal⁽⁷⁾. Há várias teorias que podem explicar a associação de ambas as condições:

1. Os mesmos centros supraespinhais que comandam a função do trato urinário inferior comandam a função defecatória (origem embriológica similar);
2. A presença de grande bolo fecal no reto poderia alterar a função do TUI por compressão mecânica;
3. A contração do esfíncter anal para evitar urgências defecatórias causaria contração do esfíncter uretral, inibindo a micção;
4. De modo oposto, a contração do esfíncter uretral externo para evitar a urgência miccional contrairia também o esfíncter anal, relaxando o reto e piorando o esvaziamento retal.

Parece, no entanto, que nem todos os LUTS estão associados a disfunção intestinal. Um estudo recente mostrou que a constipação se associou apenas a sintomas de esvaziamento, relacionados a maior retenção de urina, com menor frequência miccional diurna e postergação da micção⁽⁸⁾.





4. Fisiopatologia

A aquisição pela criança do amadurecimento neurofuncional do trato urinário inferior (TUI) demanda tempo. A função vesical normal envolve o enchimento a baixas pressões, sem contrações detrusoras involuntárias e com uma capacidade adequada; a fase de esvaziamento, por sua vez, deve decorrer de uma contração vesical eficiente com relaxamento esfinteriano completo e, conseqüentemente, esvaziamento total do conteúdo armazenado. Nos primeiros meses de vida o bebê urina de forma reflexa, pois ainda não houve a maturação da inervação do TUI e os centros supraespinhais não conseguem inibir o arco reflexo da micção.

As disfunções idiopáticas do trato urinário inferior incluem uma constelação de sintomas que surgem de alterações das fases de armazenamento e/ou esvaziamento da bexiga. Nesse sentido, pode haver redução da capacidade inibitória do sistema nervoso central sobre o reflexo da micção, com ocorrência de contrações detrusoras involuntárias, que se manifestam clinicamente por frequência urinária, urgência miccional, noctúria, incontinência de urgência ou mesmo enurese noturna. Outras vezes, o esfíncter uretral e/ou o colo vesical não relaxam no momento da micção, ocasionado LUTS de esvaziamento. Isso é conhecido como micção disfuncional.

Durante muito tempo se imaginou que alterações mais periféricas (bexiga e reflexo medular) seriam as principais responsáveis pela LUTD. Estudos de ressonância magnética funcional e PET-TC têm demonstrado que há alterações de atividade cerebral em indivíduos com LUTD. Alterações no giro cíngulo, ínsula, substância cinzenta periaquedutal (PAG) e córtex pré-frontal contribuiriam tanto para os sintomas do TUI como para a constipação e alterações psicológicas associadas⁽⁶⁾. Essas alterações na atividade cerebral podem cessar espontaneamente à medida que a criança cresce e o cérebro amadurece. A presença de contrações involuntárias, superdistensão vesical e incoordenação vesicoesfinteriana pode causar hipertrofia do detrusor, liberação de óxido nítrico, estimulação de fibras nervosas aferentes tipo C, as quais, por sua vez, estimulariam de forma anormal o cérebro, mantendo um ciclo vicioso.

5. Diagnóstico

Os sintomas do TUI devem ser pesquisados na história clínica. Algumas vezes, não são facilmente evidenciados nas crianças com idade inferior a 5 anos, já que algumas delas podem apresentar controle esfinteriano mais tardiamente. A partir dos 5 anos, os sintomas passam a ser considerados patológicos.

Os sintomas podem ser quantificados por questionários específicos como o Dysfunctional Voiding Score System⁽⁹⁾. Os escores permitem avaliar a evolução dos sintomas após o tratamento e são importantes em publicações para padronização de linguagem. A constipação pode ser avaliada por questionários como o Roma III ou IV e a escala de Bristol.

O diário miccional é um instrumento importante no sentido de tornar mais objetivos os sintomas relatados pelo paciente. Por dois dias, que não precisam ser consecutivos, anotam-se os horários e volumes urinados, o volume e o tipo de líquidos ingeridos, e os episódios de urgência miccional e de perdas urinárias.

Alguns exames laboratoriais e de imagem são importantes na avaliação da LUTD:

Ultrassonografia pélvica com avaliação do resíduo pós-miccional. Nesse exame, pode-se avaliar a espessura da parede vesical, que idealmente deveria ser menor





do que 3 mm, apesar de essa medida ser pouco precisa por se relacionar ao grau de enchimento da bexiga. Também pode ser registrada a capacidade vesical (CV), que seria a soma do volume urinado e do volume residual na bexiga após a micção. Pode-se ainda medir o diâmetro retal, considerado anormal quando maior que 3 cm. O valor normal do resíduo pós-miccional varia com a idade. Quando aumentado, a avaliação deve ser repetida. O resíduo pós-miccional deve ser obtido nos primeiros cinco minutos após a micção. Para maior confiabilidade dessa avaliação, o volume vesical antes da micção deve ser maior que 50% da EBC (enuretic bladder capacity, capacidade vesical enurética) (idade + 1) x 30 e menor que 115% da EBC, para evitar sub ou superdistensão da bexiga.

Parâmetros de referência para resíduo urinário pós-miccional significativo⁽¹⁰⁾:

Crianças entre 4 e 6 anos- > que 30 ml ou 20% da CV em uma única medida ou 10% da CV no exame repetido.

Crianças entre 7 e 12 anos- > que 20 ml ou 15% da CV em uma única medida ou > que 10 ml ou 6% da CV no exame repetido.

Urofluxometria. Idealmente, para avaliar o fluxo máximo (Qmax), deveríamos utilizar nomogramas que consideram o volume urinado, já que eles se correlacionam proporcional e linearmente(11). De acordo com a ICCS (2016), se o quadrado do Qmax é igual ou superior ao volume urinado, a força do jato é provavelmente normal(1). Um volume urinado mínimo de 50 ml é necessário para interpretar a urofluxometria.

Um aspecto importante da urofluxometria é a forma da curva (Figura 1). O normal seria o trajeto senoidal. O fluxo urinário em torre é mais característico da bexiga hiperativa, sendo um sinal de “explosão” miccional. O fluxo achatado pode representar micção disfuncional, obstrução infravesical ou ser uma variante da normalidade. O fluxo em stacatto é típico da micção disfuncional e o interrompido é característico da bexiga hipoativa. Geralmente, observa-se uma interposição considerável das curvas sinusoidal e em torre com a achatada, o que complica a interpretação(12).

A eletromiografia é útil quando associada à urofluxometria, podendo ajudar na confirmação do diagnóstico da micção disfuncional ou na disfunção do colo vesical. Entretanto, a interpretação é muitas vezes difícil e o exame é sujeito a artefatos.

Avaliação urodinâmica (UD). Em geral, é desnecessária na maioria dos casos de LUTD sem diagnóstico neurológico. Isso porque a presença de hiperatividade detrusora na UD não é obrigatória para o diagnóstico de bexiga hiperativa, um diagnóstico eminentemente clínico. Além disso, a complacência vesical, na maioria das vezes, é normal. Como o tratamento conservador da LUTD é custo-efetivo, de baixa morbidade e geralmente altamente eficaz, reserva-se a urodinâmica principalmente para os casos de falha terapêutica. Em crianças com suspeita de bexiga hipoativa ou dilatação ureteral bilateral, a investigação urodinâmica pode trazer informações importantes.

A videourodinâmica é útil para identificação o refluxo vesicoureteral e para melhor definição do padrão de micção disfuncional (diagnóstico diferencial com disfunção primária do colo vesical).

6. Classificação

De acordo com a padronização da ICCS, algumas condições estão incluídas na classificação das LUTDs, as quais podem ocorrer isoladamente ou em combinação.

Bexiga hiperativa: presença de urgência miccional, geralmente associada à pola-





ciúria e à incontinência urinária (IU). Manobras para evitar a IU podem estar presentes. É chamada de pura ou isolada quando o esvaziamento é satisfatório, ou seja, só ocorre alteração da fase de armazenamento vesical. Nesse caso, não há elevação do resíduo pós-miccional e o fluxo urinário é em sino ou em torre.

Micção disfuncional: presença de incoordenação entre a contração da bexiga e o relaxamento do esfíncter uretral externo. Durante a micção, o esfíncter uretral pode não relaxar adequadamente ou mesmo contrair. Resíduo pós-miccional aumentado pode estar presente. Na urofluxometria, observa-se uma curva em geral em staccato ou achatada.

Postergação da micção: neste caso, as crianças retardam o ato de urinar, comumente realizando manobras para impedir a micção. Urinam em geral menos de quatro vezes ao dia. O esvaziamento vesical nesta situação é satisfatório.

Bexiga hipoativa: há, geralmente, um baixo número de micções por dia (três ou menos) e grande resíduo pós-miccional. É caracterizada na urofluxometria por curva de padrão interrompido (Figura 1). Na urodinâmica haverá hipocontratilidade detrusora. Existem evidências de que seja decorrente de uma micção disfuncional não tratada.

Disfunção primária do colo vesical: os sintomas são semelhantes aos da micção disfuncional e o fluxo urinário pode ser similar. Entretanto, nesta situação, não haverá atividade eletromiográfica anormal na fase de esvaziamento. Pode também ser diagnosticada por videourodinâmica.

Síndrome da polaciúria diurna (do inglês: Extraordinary daytime-only urinary frequency): presença de sintomas de polaciúria importante, de início geralmente súbito. Urgência pode estar associada, mas geralmente de pequena intensidade. Normalmente não há noctúria e a criança deixa de ir frequentemente ao banheiro quando se entretém com atividades que necessitem de atenção e foco. É marcadamente associada a eventos estressantes vividos por crianças que, em geral, sofrem de ansiedade.

Incontinência do riso: presença de incontinência urinária somente quando a criança ri ou gargalha exageradamente.

Gotejamento vaginal: as meninas podem adquirir uma postura inadequada na hora de urinar, juntando as pernas, curvando o dorso para trás e abraçando os joelhos. Por causa disso, a urina pode refluir e ficar coletada na vagina. Quando a criança se levanta do vaso, a urina escorre da vagina pelas pernas. Esse evento ocorre principalmente em crianças mais obesas.

7. Tratamento

O tratamento inicial das disfunções idiopáticas do trato urinário inferior baseia-se em uma série de orientações que visam melhorar os hábitos miccionais, chamadas de uroterapia-padrão. As principais ações são: não passar mais de três horas sem urinar; procurar o banheiro sempre que sentir vontade ou quando antecipar período no qual não terá banheiro disponível; micção em dois tempos; evitar cafeína; fazer boa hidratação durante o dia; urinar antes de dormir; e adotar hábitos defecatórios regulares. Essas medidas se prestam principalmente aos postergadores miccionais, tendo pouco efeito na bexiga hipe-



rativa pura. Em geral, pode-se utilizar a uroterapia-padrão por dois meses e lançar mão de medidas mais específicas caso essa falhe.

Bexiga hiperativa

O tratamento inicial de pacientes com bexiga hiperativa inclui antimuscarínicos ou a neuromodulação por meio da eletroestimulação transcutânea parassacral ou percutânea do nervo tibial posterior.

Antimuscarínicos

O antimuscarínico mais utilizado é a oxibutinina de ação curta ou longa. Na de ação curta (apresentação: 1 mg/ml ou comprimidos de 5 mg), pode-se usar 0,3 a 0,6 mg/kg/dia (dose máxima de 15 mg/dia) em duas ou três tomadas diárias, sendo a dose aumentada até a manifestação de efeitos colaterais. A de longa duração pode ser usada na dose de 5 mg a 10 mg e deve ser engolida intacta. Esta tende a apresentar melhor perfil de tolerabilidade. A resolução completa dos sintomas ocorre em cerca de 20-40% dos pacientes, sendo que em torno de 30-40% têm melhora parcial^(13,14).

A oxibutinina transdérmica pode ser uma opção, embora as evidências sejam limitadas na população pediátrica⁽¹⁵⁾. O principal inconveniente é a necessidade de troca do adesivo duas vezes por semana e irritação da pele em 35% dos casos. A dose da droga liberada é de 3,9 mg/dia. O gel de oxibutinina não tem sido usado em crianças.

Os principais eventos adversos dos antimuscarínicos incluem constipação intestinal, boca seca, intolerância ao calor e desorientação (raramente). São contraindicados em caso de glaucoma.

A solifenacina, 5 mg/dia, parece ter efeito benéfico em estudos iniciais que incluíram número limitado de pacientes. O uso de beta-3 agonistas na população pediátrica representa um novo campo de pesquisa clínica.

Neuromodulação

A TENS parassacral (do inglês: transcutaneous parasacral electrical neurostimulation ou neuroestimulação elétrica parassacral transcutânea) tem se mostrado eficaz em estudos randomizados e de longo prazo⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Cerca de 50-65% dos pacientes apresentam resolução completa dos sintomas e outros 20-30%, melhora parcial. A principal vantagem da neuromodulação sobre os antimuscarínicos é que a TENS parassacral tem efeito benéfico também na função intestinal, ao contrário dos antimuscarínicos⁽¹⁹⁾. Apesar da possibilidade da estimulação percutânea no nervo tibial posterior, os resultados parecem ser inferiores aos da TENS parassacral⁽²⁰⁾.

A TENS parassacral é utilizada em dois regimes diferentes: frequência de corrente de 10 Hz, diariamente em casa por 20 minutos, ou sessões de 20 minutos três vezes por semana em ambulatório. A estimulação elétrica percutânea do nervo tibial posterior usa corrente de 20 Hz, por 30 minutos, uma vez por semana.

Conduta na refratariedade aos tratamentos conservadores

Para casos refratários ao tratamento medicamentoso ou com eletroestimulação não invasiva, pode-se optar por injeção de toxina botulínica 5-10 UI/kg (a dose letal é de 40 UI/kg), perfazendo em geral 50 a 100 UI. O principal inconveniente é a possibilidade de retenção urinária, usualmente temporária, que talvez requeira cateterismo intermitente⁽²¹⁾. Outra opção é o implante de neuromoduladores sacrais com boa resposta. A crítica a essa proposta é a necessidade de revisão cirúrgica ou explantação em torno de 55% dos casos⁽²²⁾.





Micção disfuncional

o tratamento-padrão da incoordenação detrusor-esfincteriana é o biofeedback, que, em crianças, é mais eficiente quando associado a jogos interativos. A taxa de sucesso, considerando-se os sintomas de esvaziamento, a melhora na urofluxometria e na eletromiografia, gira em torno de 80%⁽²³⁾. Em algumas crianças, persistem os sintomas de bexiga hiperativa e elas podem ser também tratadas pelas medidas citadas acima. Quando há suspeita de disfunção do colo vesical, alfabloqueadores como doxazosina (1-2 mg/dia) podem ser usados.

Bexiga hipoativa

Os pacientes são tratados com cateterismo intermitente, alfabloqueadores e neuromodulação. Implantes de neuromoduladores sacrais podem representar uma alternativa para casos selecionados.

Incontinência do riso

Trata-se de uma condição difícil de tratar. Em geral, refratária a formas habituais de tratamento. Reboxitina e metilfenidato têm sido propostos como alternativas medicamentosas, contudo seu uso é off-label.

Gotejamento vaginal

A mudança de posição durante a micção representa a principal estratégia de tratamento.

Síndrome da polaciúria diurna (extraordinary daytime only urinary frequency)

esta é uma condição autolimitada e sem necessidade de intervenção terapêutica imediata. Os pacientes com sintomas persistentes devem ser tratados como bexiga hiperativa. Recomenda-se avaliação psicológica.

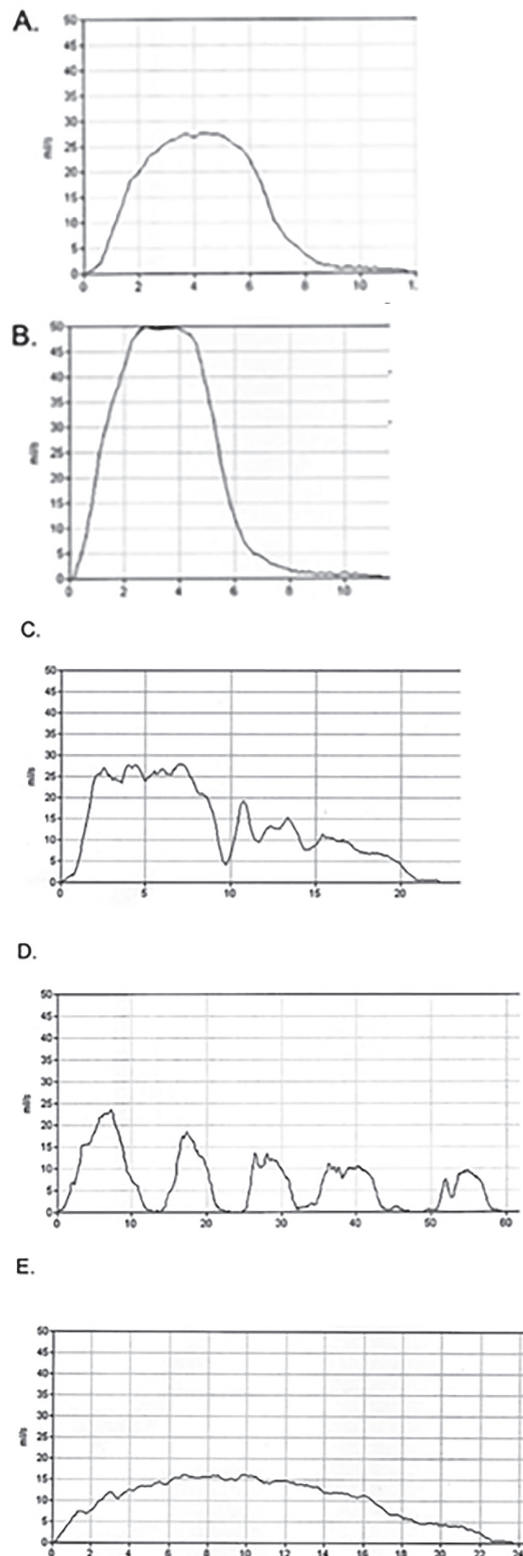


Figura 1: Forma das curvas de urofluxometria livre: A) Em sino, B) Em torre, C) Staccato, D) Intermitente, E) Achatada.

Referência: Padronização da ICCS(1)



Referências

1. Austin, PF, Bauer SB, Bower W, Chase J, Franco I, Hoebeke P, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: Update report from the standardization committee of the International Children's Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2016; 35(4), 471-481.
2. Portocarrero ML, Portocarrero ML, Sobral MM, Lyra I, Lordêlo P, Barroso U Jr. Prevalence of enuresis and daytime urinary incontinence in children and adolescents with sickle cell disease. *J Urol*. 2012 Mar; 187(3):1037-40. doi: 10.1016/j.juro.2011.10.171. Epub 2012 Jan 20.
3. Hellström AL, Hanson E, Hansson S, Hjälmås K, Jodal U. Micturition habits and incontinence in 7-year-old Swedish school entrants. *Eur J Pediatr*. 1990 Mar; 149(6):434-7.
4. Ural Z, Ulman I, Avanoğlu A. Bladder dynamics and vesicoureteral reflux: factors associated with idiopathic lower urinary tract dysfunction in children. *J Urol* 2008; 179(4), 1564-1567.
5. Von Gontard A, Niemczyk J, Weber M, Equit M. Specific behavioral comorbidity in a large sample of children with functional incontinence: Report of 1,001 cases. *Neurourol Urodyn* 2015; 34(8), 763-768.
6. Franco I. Overactive Bladder in Children. Part 1: Pathophysiology. *J Urol* (2007). <http://doi.org/10.1016/j.juro.2007.05.014>
7. Burgers R, de Jong TPVM, Visser M, Di Lorenzo C, Dijkgraaf MGW, Benninga MA. Functional Defecation Disorders in Children with Lower Urinary Tract Symptoms. *J Urol* (2013). <http://doi.org/10.1016/j.juro.2012.10.064>
8. Sampaio AS, Fraga LG, Salomão BA, Oliveira JB, Seixas CL, Veiga ML, Netto JM, Barroso U. Are lower urinary tract symptoms in children associated with urinary symptoms in their mothers? *J Pediatr Urol*. 2017 Feb 17.
9. Farhat W, Bägli DJ, Capolicchio G, O'Reilly S, Merguerian PA, Khoury A, McLorie GA. The dysfunctional voiding scoring system: quantitative standardization of dysfunctional voiding symptoms in children. *J Urol*. 2000 Sep; 164(3 Pt 2):1011-5.
10. Chang SJ, Chiang IN, Hsieh CH, et al. Age- and gender-specific nomograms for single and dual post-void residual urine in healthy children. *Neurourol Urodyn* 2013; 32:1014.
11. Gupta DK, Sankhwar SN, Goel A. Uroflowmetry nomograms for healthy children 5 to 15 years old. *J Urol*. 2013 Sep; 190(3):1008-13.
12. Franco I, Shei-Dei Yang S, Chang SJ, Nussenblatt B, Franco JA. A quantitative approach to the interpretation of uroflowmetry in children. *Neurourol Urodyn*. 2016 Sep; 35(7):836-46.
13. Multi-center randomized controlled trial of cognitive treatment, placebo, oxybutynin, bladder training, and pelvic floor training in children with functional urinary incontinence.
14. van Gool JD, de Jong TP, Winkler-Seinstra P, Tamminen-Möbius T, Lax H, Hirche H, Nijman RJ, Hjälmås K, Jodal U, Bachmann H, Hoebeke P, Walle JV, Misselwitz J, John U, Bael A; European Bladder Dysfunction Study (EU BMH1-CT94-1006).
15. Gleason JM, Daniels C, Williams K, et al. Single-centre experience with oxybutynin transdermal system (patch) for management of symptoms related to non-neuropathic overactive bladder in children: An attractive, well-tolerated alternative form of administration. *J Pediatr Urol* 2014; 10:753-7.
16. Quintiliano F, Veiga ML, Moraes M, Cunha C, de Oliveira LF, Lordelo P, et al. Transcutaneous parasacral electrical stimulation vs oxybutynin for the treatment of overactive bladder in children: a randomized clinical trial. *J Urol*. 2015 May; 193(5 Suppl):1749-53.
17. Lordêlo P, Teles A, Veiga ML, Correia LC, Barroso U Jr. Transcutaneous electrical nerve stimulation in children with overactive bladder: a randomized clinical trial. *J Urol*. 2010 Aug; 184(2):683-9.
18. Lordêlo P, Soares PV, Maciel I, Macedo A Jr, Barroso U Jr. Prospective study of transcutaneous parasacral electrical stimulation for overactive bladder in children: long-term results. *J Urol*. 2009 Dec; 182(6):2900-4.
19. Veiga ML, Costa EV, Portella I, Nacif A, Martinelli Braga AA, Barroso U Jr. Parasacral transcutaneous electrical nerve stimulation for overactive bladder in constipated children: The role of constipation. *J Pediatr Urol*. 2016 Dec; 12(6):396.e1-396.e6.
20. Barroso U Jr, Viterbo W, Bittencourt J, Farias T, Lordêlo P. Posterior tibial nerve stimulation vs parasacral transcutaneous neuromodulation for overactive bladder in children. *J Urol*. 2013 Aug; 190(2):673-7.





21. *Hoebek P, De Caestecker K, Vande Walle J, Dehoorne J, Raes A, Verleyen P, Van Laecke E. The effect of botulinum-A toxin in incontinent children with therapy resistant overactive detrusor. J Urol. 2006 Jul; 176(1):328-30; discussion 330-1.*
22. *Dwyer ME, Vandersteen DR, Hollatz P, Reinberg YE. Sacral neuromodulation for the dysfunctional elimination syndrome: a 10-year single-center experience with 105 consecutive children. Urology. 2014 Oct; 84(4):911-7.*
23. *Desantis DJ, Leonard MP, Preston MA, Barrowman NJ, Guerra LA. Effectiveness of biofeedback for dysfunctional elimination syndrome in pediatrics: a systematic review. J Pediatr Urol. 2011 Jun;7(3):342-8. doi: 10.1016/j.jpurol.2011.02.019. Epub 2011 Apr 27.*



3. LESÕES DA MEDULA ESPINHAL

Autores: Caio Cesar Cintra, Rizwan Hamid

Introdução

As lesões da medula espinhal (LM) são eventos súbitos que devastam e alteram drasticamente a vida dos pacientes. Podem ser conseqüentes a trauma, infecção, lesão vascular ou iatrogênica. Uma vez terminada a fase aguda, as conseqüências neurológicas geralmente são estáveis e persistem por toda a vida. A severidade da LM é refletida no grau de paralisia e perda de sensibilidade, assim como na (in)capacidade de realizar as atividades diárias.

Epidemiologia

As características epidemiológicas mudaram ao longo do tempo e existem diferenças regionais⁽¹⁾. A expectativa de vida dos pacientes com LM continua a aumentar. Aqueles com lesão entre os 25 e 34 anos de idade vivem em média 38 anos a mais após a lesão e 43% sobrevivem por pelo menos 40 anos⁽²⁾. As causas mais comuns de morte nas séries contemporâneas são as doenças circulatórias (40%) e do sistema respiratório (24%), diferentemente das taxas de mortalidade primariamente renais nas séries iniciais⁽³⁾.

A longo prazo, existem complicações clínicas e sociais. O tratamento das complicações urológicas deve incluir questões de fertilidade, já que ambos os aspectos apresentam grande importância na reabilitação desses pacientes (Tabela 1).

TRATAMENTO DAS COMPLICAÇÕES UROLÓGICAS	OBJETIVOS DO TRATAMENTO SEXUAL E REPRODUTIVO
Infecções do trato urinário	Qualidade de vida
Refluxo secundário	Bem-estar
Cálculos vesicais	Relação sexual
Disreflexia autonômica	Integração social
Doença renal crônica	Constituição de família
Incontinência urinária	Gravidez

Tabela 1: Aspectos distintos e objetivos do tratamento dos pacientes com lesão da medula espinhal



Avaliação

Os objetivos das medidas terapêuticas incluem: prevenir a deterioração vesical e renal, proteger o trato superior, atingir continência e melhorar a qualidade de vida. A avaliação inicial do paciente deve ser holística, não se resumindo apenas aos sintomas do trato urinário inferior, mas também às funções intestinal e sexual. É importante avaliar o estado mental e o grau de compreensão, juntamente com a função das mãos e da visão, já que estas serão essenciais para as opções futuras de tratamento.

História clínica

Necessita-se de uma história detalhada do início e duração dos sintomas. As disfunções de armazenamento e da micção devem ser documentadas separadamente. Há que dedicar atenção especial à avaliação da incontinência urinária em pacientes neurológicos, já que eles podem apresentar incontinência mista ou de transbordamento. É preciso realizar uma descrição cuidadosa dos sintomas neurológicos, incluindo duração e tratamento, estado mental, uso de medicamentos e, de modo importante, mobilidade e função das mãos. É muito útil avaliar o apoio familiar. Deve-se dar atenção especial a possíveis sinais de alerta para infecções recorrentes, como dor e hematúria. Não se podem ignorar as funções intestinal e sexual quando se avalia a disfunção do trato urinário inferior. Sabe-se que em LMs os três componentes em geral estão afetados e um questionamento dirigido para essas áreas pode revelar disfunções.

Exame físico

Realiza-se um exame físico geral seguido de exames urológico e neurológico detalhados. A mobilidade em geral e a função das mãos são avaliadas durante o exame geral. O exame urológico inclui a verificação do esvaziamento da bexiga, da genitália externa e o exame retal. Os reflexos e as sensações na área genital são cuidadosamente avaliados. Os dermatomos e reflexos são analisados conforme a Figura 1⁽⁴⁾. (*Para mais informações, vide capítulo intitulado “Avaliação Inicial e Técnicas de Diagnóstico de Disfunções Neurogênicas do Trato Urinário Inferior”.) Figura 1: Dermatômos dos membros inferiores e da região perineal – adaptado de ICS SSC⁽⁴⁾

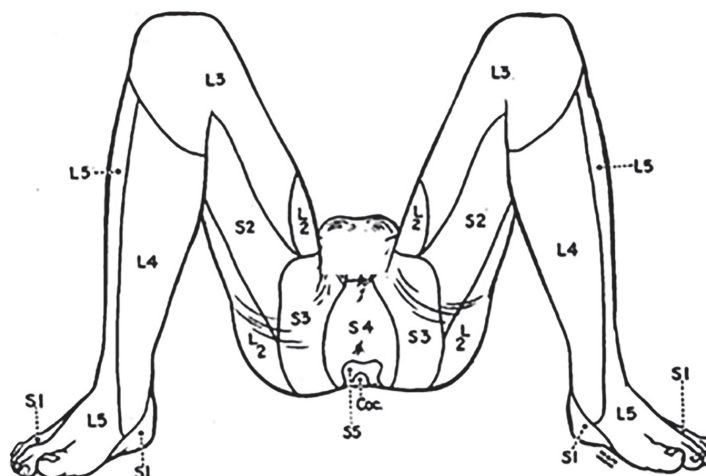


Figura 1: Dermatômos dos membros inferiores e da região perineal – adaptado de ICS SSC⁽⁴⁾



Considerações especiais

- a) Disreflexia autonômica (DA): emergência médica causada por interrupção da resposta autonômica normal nas lesões da medula espinhal⁽⁵⁾, comumente observada em lesões acima de T6. Pode ser provocada por estímulos viscerais (ITU, constipação, úlceras de pressão, dissinergia detrusor-esfincteriana, durante estudos urodinâmicos ou cistoscopia. É caracterizada por hipertensão arterial e bradicardia, acompanhadas por diversos sintomas como cefaleia, ansiedade, sudorese profusa, vermelhidão, piloereção acima da lesão e pele seca/pálida abaixo da lesão. A melhor maneira de reduzir os riscos associados à DA é a prevenção. Se o paciente desenvolve DA durante um procedimento urológico, ele deve sentar-se (para minimizar as probabilidades de lesão cerebral hipertensiva), e a causa tem de ser rapidamente identificada e removida (geralmente com o esvaziamento vesical). Na maioria dos casos, essas ações resolvem a DA. Recomenda-se tratamento adicional quando a pressão sistólica se mantém acima de 150 mmHg no adulto. Um anti-hipertensivo de ação rápida pode ser administrado a seguir (como, por exemplo, nifedipina sublingual).
- b) Choque medular: caracterizado por paralisia flácida abaixo do nível da lesão neurológica após LM aguda. Depois desse estado de fraqueza muscular transitória, que pode demorar semanas a meses, observa-se um retorno gradual da excitabilidade muscular e espasticidade, abaixo do nível da lesão⁽⁶⁾. Esse retorno é manifestado pela volta do reflexo bulbocavernoso.

Investigações de base e de seguimento

As investigações básicas incluem exame de urina, dosagem de ureia e creatinina e ultrassonografia dos rins com urofluxometria (quando o paciente estiver apto para urinar voluntariamente), além de estimativa do volume de urina pós-residual⁽⁷⁾. Mantém-se um diário miccional por três a cinco dias⁽⁷⁾.

Avaliação da qualidade de vida (Qualiveen)

Diversas ferramentas de avaliação estão disponíveis para pacientes hígidos, mas não foram validadas para aqueles com LM. Desenvolveu-se um questionário específico para os pacientes com LM, Qualiveen⁽⁸⁾. Ele pode diferenciar pacientes lesados medulares com vários graus de deficiência, apresentando escores de referência. Entretanto, é mais útil para pesquisa do que para uso rotineiro na clínica diária.

Videourodinâmica

O estudo urodinâmico é recomendado para avaliação de pacientes com LMs, sendo que a adição de fluoroscopia (videourodinâmica) pode trazer importantes informações complementares. (*Para mais informações, vide capítulo sobre videourodinâmica.)

A segurança do paciente deve ser o fator mais importante durante o estudo. É preciso avaliar cuidadosamente a melhor posição para realizar o exame (exemplo: possibilidade de o paciente permanecer em pé com segurança), e esse aspecto deve ser documentado.

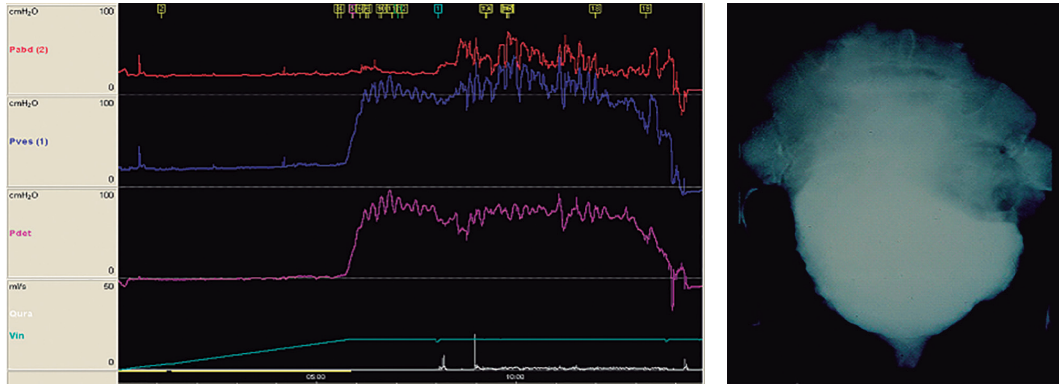
Fase de enchimento

Recomenda-se iniciar o enchimento com 20 ml/min de líquido aquecido a tem-





peratura corporal. É possível avaliar hiperatividade detrusora (HD) (Figura 2), redução da complacência e/ou da sensibilidade vesicais, incontinência urinária e a morfologia da bexiga (Figura 3). Pode-se, ainda, detectar presença de refluxo vesicoureteral e dissinergia detrusor-esfincteriana.



Figuras 2 e 3: O traçado da videourodinâmica revela hiperatividade detrusora com dissinergia detrusor-esfincteriana. Bexiga neurogênica clássica (em árvore de abeto – “fir tree”)

Fase miccional

Os achados anormais detectados nesta fase incluem hipocontratilidade detrusora, incontinência, dissinergia detrusor-esfincteriana (Figura 4), refluxo e esvaziamento incompleto. Figura 4: Fase miccional da videourodinâmica demonstrando dissinergia detrusor-esfincteriana



Figura 4: Fase miccional da videourodinâmica demonstrando dissinergia detrusor-esfincteriana

Investigações complementares específicas incluindo tomografia computadorizada, ureterocistografia e mapeamento nuclear podem ser individualizadas, conforme necessário.



Tratamento

O plano de tratamento deve ser formulado de maneira holística após consulta com uma equipe multidisciplinar. A consideração mais importante na tomada de decisão são os desejos do paciente. É muito importante reconhecer que o prognóstico pode ser distinto em tetraplégicos em relação a paraplégicos.

Os tratamentos podem ser divididos em conservadores e cirúrgicos.

Tratamentos conservadores

Incluem medicamentos, uso de cateteres e dispositivos externos para coleta da urina.

Drogas para diminuir a HD

Os pacientes com LMs podem necessitar de doses altas de antimuscarínicos orais para controle da HD, mas com efeitos colaterais aumentados⁽⁹⁾. A oxibutinina também tem sido usada por via intravesical com menos efeitos colaterais, porém não tem sido muito aceita pelos pacientes.

Drogas para diminuir a resistência do colo vesical

Não existem drogas disponíveis para relaxar o esfíncter externo. Entretanto, bloqueadores alfa seletivos e não seletivos podem ser usados para relaxar o colo vesical e têm sido empregados para facilitar o esvaziamento vesical e diminuir a incidência de disreflexia autonômica.

Cateterismo intermitente (CI)

Popularizado por Lapedes, o CI é realizado pelo próprio paciente (autocateterismo) ou por cuidadores quatro a seis vezes ao dia. O paciente deve estar motivado e ter boa função manual e capacidade mental adequada. As complicações incluem trauma uretral com sangramento, falsos trajetos e infecções urinárias⁽¹⁰⁾. (*Para mais informações, vide capítulos sobre “cateterismo intermitente”.)

Cateteres de demora

Devem ser evitados em longo prazo, tendo em vista o risco de aumento de complicações em comparação ao cateterismo intermitente. No entanto, podem ser importantes para aferir o débito urinário na fase inicial após um trauma raquimedular. Os cateteres de demora podem ser transuretrais ou suprapúbicos. As vantagens do cateter suprapúbico estão relacionadas ao menor risco de lesão uretral. Os cateteres de demora poderiam representar um fator de risco para ocorrência de câncer vesical, resultante da irritação crônica e infecções recorrentes. Contudo, não existe consenso quanto ao método ideal e à melhor estratégia de seguimento para esses pacientes. A cistoscopia falhou na detecção de qualquer câncer em um estudo com seguimento de 12 anos⁽¹¹⁾.

Esvaziamento assistido

Geralmente não se recomenda micção reflexa, especialmente em pacientes com LMs suprassacrais. A dissinergia detrusor-esfincteriana pode levar a pressões intravesicais elevadas e obstrução da drenagem do trato superior ou esvaziamento incompleto, causando infecções recorrentes, incontinência urinária e dilatação renal. Porém, em casos selecionados, ela pode ser empregada após esfínterectomia. De





modo semelhante, não se deve encorajar o esvaziamento vesical pela manobra de Valsalva na lesão do tipo neurônio motor inferior, pois pode causar esvaziamento incompleto, infecções e prolapso de órgãos pélvicos.

Dispositivos externos

Diversos coletores externos, tais como dispositivos com condom, podem ser usados em pacientes do sexo masculino. Contudo, como muitos pacientes apresentam alteração da sensibilidade, esse método de drenagem deve ser controlado cuidadosamente para evitar lacerações da pele. Em ambos os sexos, o uso de fraldas pode ser uma opção, se todas as outras medidas falharem.

Tratamentos cirúrgicos

As opções de tratamento cirúrgico para tratamento da disfunção neurogênia do trato urinário inferior (DNTUI) estão resumidas na Tabela 2.

FALHA NO ARMAZENAMENTO
<ul style="list-style-type: none"> • Diminuir a contratilidade do detrusor • Toxina A botulínica • Cistoplastia • Autoampliação • Aumentar a resistência do colo vesical • Esfíncter urinário artificial • Slings • Agentes compressores
FALHA DO ESVAZIAMENTO
<ul style="list-style-type: none"> • Aumentar a contratilidade do detrusor • Estimulador da raiz sacral anterior • Neuromodulação sacral • Diminuir a resistência do colo vesical • Esfincterotomia externa • Sondagem (temporária ou permanente) • Toxina A botulínica
PROCEDIMENTOS PARA BEXIGA CONTRAÍDA
<ul style="list-style-type: none"> • Conduto ileal • Bexiga ortotópica

Tabela 2: Tratamentos cirúrgicos da disfunção neurogênica do trato urinário inferior em pacientes lesados medulares

Tratamentos para diminuir a contratilidade do detrusor

Toxina A botulínica

A toxina A botulínica tem sido utilizada com sucesso para controlar a HD, desde que foi proposta por Schurch et al.⁽¹²⁾. Atualmente, tornou-se o principal tratamento para



controle da HD. É um tratamento temporário com efeito que dura em média nove meses. A repetição das injeções tem sido satisfatória e não se observaram até o momento alterações ultraestruturais. A dose aprovada é de 200 U de toxina onabotulínica misturadas a 30 ml de soro fisiológico, que é injetada no detrusor em 30 pontos diferentes, poupando o trígono⁽¹³⁾.

Ampliação vesical

Em pacientes com HD incontrolável refratária a outros tratamentos, a cistoplastia tem sido realizada com sucesso por cirurgiões experientes. O procedimento mais frequentemente executado é a ileocistoplastia. Um seguimento de íleo terminal é utilizado para aumentar a capacidade vesical e diminuir as pressões intravesicais. A taxa de sucesso em cinco anos para continência e aumento da capacidade vesical é superior a 90%⁽⁴⁰⁾. Entretanto, apresenta inúmeras complicações a curto e a longo prazo⁽¹⁴⁾.

Tratamentos para aumentar a resistência do colo vesical

Faixas suburetrais (Slings)

Os slings do colo vesical têm sido utilizados principalmente na população pediátrica, com taxa de sucesso ao redor de 70%. Os principais problemas são a falha e a dificuldade de sondagem devido à angulação da uretra. Ultimamente, a fita transvaginal vem sendo usada em mulheres com incontinência neuropática, com taxa de sucesso em torno de 60% em dez anos.

Esfíncter urinário artificial

O implante do esfíncter urinário artificial é um tratamento empregado com sucesso em pacientes com incontinência urinária de esforço de origem neurogênica. Como pré-requisito para o implante, o paciente necessita de controle efetivo da HD. Ele apresenta três componentes: um cuff (manguito), uma bomba de controle e um balão no espaço retropúbico (reservatório) (Figura 9). Relatos recentes na população adulta neuropática mostram taxas de sucesso a longo prazo ao redor de 70%, mas quase metade necessita de procedimentos adicionais (reintervenções) em médio ou longo prazo. De outro lado, não há consenso sobre o melhor local para implante do cuff nesse grupo de pacientes (uretral bulbar vs. colo vesical). Muitos autores consideram o implante do cuff ao redor do colo vesical quando o paciente necessita de cateterismo vesical intermitente (estratégia para minimizar o risco de complicações uretrais).

Fechamento do colo vesical

Pode ser utilizado como último recurso e combinado com conduto cateterizável ou cateter suprapúbico para pacientes com capacidade vesical preservada, com taxas de sucesso ao redor de 75%⁽⁴⁹⁾. As principais desvantagens são a irreversibilidade e a perda de acesso secundário à bexiga no caso de estenose do conduto cateterizável. Em mulheres, o procedimento pode ser realizado por via vaginal, interpondo-se um enxerto de gordura de Martius entre o colo vesical e a parede vaginal anterior, para prevenir fistulização.

Eletroestimulação de raízes sacrais

Diversas técnicas têm sido descritas para aumentar a contratilidade do detrusor, mas somente a estimulação sacral da raiz anterior (do inglês: sacral anterior root stimula-





tion – SARS) resistiu ao teste do tempo. Usualmente, é empregada para lesões completas, já que a estimulação pode causar dor. Ela também estimula o esfíncter uretral, mas a micção ocorre porque o esfíncter estriado relaxa mais rápido que o músculo liso. Deve-se lembrar que a rizotomia posterior leva à perda de ereções reflexas. O perfil de riscos vs. benefícios deve ser discutido com o paciente.

Neuromodulação sacral (SNM)

A neuromodulação sacral é um método de estimulação das raízes sacrais indicado para o tratamento da bexiga hiperativa idiopática e para a retenção urinária não obstrutiva. Seu uso em neuropatas é off-label e deve ser avaliado de forma cuidadosa e individualizada. (Vide capítulo “Eletroneuroestimulação e Neuromodulação”.)

Tratamentos para diminuir a resistência do colo vesical

Esfínterectomia externa

Em casos selecionados, quando há impossibilidade de realização de cateterismo intermitente (ex.: pacientes tetraplégicos sem cuidadores) ou quando não se considera o cateterismo de demora, a esfínterectomia pode ser uma opção. Sabe-se que a dissinergia detrusor-esfincteriana (DDE) pode levar a uma taxa elevada de complicações, incluindo urosepse, refluxo vesicoureteral, hidronefrose e formação de cálculos urinários. A esfínterectomia externa pode ser efetiva nesse contexto, apesar de geralmente necessitar ser repetida. As complicações cirúrgicas incluem sepse, sangramento e disfunção erétil. A incisão do colo vesical também pode ser necessária para tratar a dissinergia do colo vesical.

Toxina A botulínica

Nos últimos anos, alguns autores propuseram a injeção de toxina onabotulínica diretamente no esfíncter externo da uretra, como modalidade de tratamento da DDE (“esfínterectomia química”). Entretanto, o efeito é fugaz e a necessidade frequente de reaplicações limitou o uso para esta indicação na prática urológica.

Derivações Urinárias

Derivação continente

Deverá ser considerada se o paciente não puder realizar o cateterismo intermitente transuretral (destreza limitada). Constrói-se um conduto de Mitrofanoff utilizando-se o apêndice cecal, que conecta a bexiga (ampliada ou não) à pele. O umbigo é um ponto de saída cosmeticamente excelente, mas com alta taxa de estenose. As taxas de continência em curto prazo são de mais de 80%.

Derivação incontinente

Geralmente, utiliza-se um segmento ileal, e os pacientes necessitam de seguimento em longo prazo para detectar complicações como infecções, estenose da anastomose, deterioração da função renal e distúrbios metabólicos. Se a bexiga nativa for mantida, haverá uma chance de desenvolvimento de cistite purulenta de 30%.



Disfunção sexual

Homens

A disfunção sexual, tanto em homens como em mulheres, é uma queixa frequente entre pacientes com LMs. Quarenta por cento dos homens não conseguem obter uma ereção espontaneamente, e mais de um terço apresenta anejaculação. Os pacientes com lesões acima de L2 tipicamente conseguem ereções em resposta a estímulos reflexos e psicogênicos. A primeira linha de tratamento da disfunção erétil (DE) em pacientes masculinos com LMs são os inibidores da 5-fosfodiesterase (PDE-5). A taxa de melhora da DE com sildenafil é de mais de 75%. Se o tratamento inicial com PDE-5 falhar, as terapias de segunda linha serão eficazes. As injeções intracavernosas de agentes vasoativos são bem toleradas, com taxas de resposta superiores a 90%. Pode-se considerar o implante de prótese peniana para os casos refratários, com excelentes índices de satisfação, mas com uma taxa de complicações de até 10%.

Como a maioria dos pacientes com LMs tem dificuldade em ejacular, a técnica mais comumente empregada para obter sêmen é a vibroejaculação, realizada com o auxílio de um vibrador especialmente desenhado, que é aplicado na parte inferior da glândula. Nos pacientes com lesões infrassacrais, a vibroejaculação pode não apresentar resultados e pode ser necessária a eletroejaculação. Esta é realizada utilizando-se uma sonda transretal elétrica estimuladora, que age diretamente nas vesículas seminais. Porém, a eletroejaculação é invasiva e existe um risco de lesão retal. Pode ser necessário o uso de anestesia geral para aqueles com lesões incompletas, já que a eletroejaculação pode ser muito dolorosa. Os parâmetros seminais em geral estão prejudicados mesmo na presença de ereção e ejaculação, e a presença de ejaculação retrógrada torna a coleta de espermatozoides mais difícil⁽¹⁵⁾. Entretanto, as taxas globais de gravidez, combinando-se as técnicas descritas acima, atingem 51% e de nascidos vivos, 40%⁽¹⁵⁾.

Conclusões

O padrão de disfunção do trato urinário inferior em pacientes lesados medulares depende do nível e da gravidade da lesão neurológica. O tratamento urológico tem como objetivos melhorar a continência e a qualidade de vida e preservar a função renal. Deve-se considerar a possibilidade de disfunção intestinal e sexual nesse grupo de pacientes. O acompanhamento médico regular é de suma importância e visa à detecção precoce de fatores de risco.





Referências

1. Chen Y, He Y, DeVivo MJ. Changing demographics and injury profile of new traumatic spinal cord injuries in the United States, 1972-2014. *Arch Phys Med Rehabil.* 2016 Oct; 97(10):1610-9.
2. McColl MA, Walker J, Stirling P, Wilkins R, Corey P. Expectations of life and health among spinal cord injured adults. *Spinal Cord* 1997; 35: 818-828.
3. Garshick E, Kelley A, Cohen SA, Garrison A, Tun CG, Gagnon D, Brown R. A prospective assessment of mortality in chronic spinal cord injury. *Spinal cord.* 2005 Jul 1; 43(7):408-16.
4. Stöhrer M, Goepel M, Kondo A, Kramer G, Madersbacher H, Millard R, Rossier A, Wyndaele JJ. *Neurourol Urodyn. The standardization of terminology in neurogenic lower urinary tract dysfunction: with suggestions for diagnostic procedures. International Continence Society Standardization Committee.* 1999; 18(2):139-58).
5. Cowan H. Autonomic dysreflexia in spinal cord injury. *Nurse Times.* 2015 Oct 28 Nov 3; 111(44):22-23.
6. D'Amico J, Condilife EG, Martins KJB, Bennet DJ, Gorassini MA. Recovery of neuronal and network excitability after spinal cord injury and implications for spasticity. *Front Integr Neurosci* 2014;8:49.
7. *Clinical practice guidelines: neurogenic bowel management in adults with spinal cord injury. Spinal cord medicine consortium. J Spinal cord Med.* 1998 Jul; 21(3): 248-93.
8. Christensen P, Bazzocchi G, Coggrave M, Abel R, Hultling C, Krogh K, Media S, Laurberg S. A Randomized, Controlled Trial of Transanal Irrigation Versus Conservative Bowel Management in Spinal Cord–Injured Patients. *Gastroenterology.* 2006 Sep 30; 131(3):738-47.
9. Chancellor MB, Anderson RU, Boone TB. Pharmacotherapy for neurogenic detrusor overactivity. *Am J Phys Med Rehabil.* 2006; 85:536-45.
10. Clean intermittent catheterisation from the acute period in spinal cord injury patients. Long term evaluation of urethral and genital tolerance. Perrouin-Verbe B, Labat JJ, Richard I, Mauduyt de la Greve I, Buzelin JM, Mathe JF. *Paraplegia.* 1995 Nov; 33(11):619-24.
11. Hamid R, Bycroft J, Arya M, Shah PJ. Screening cystoscopy and biopsy in patients with neuro-pathic bladder and chronic suprapubic indwelling catheters: is it valid? *J Urol.* 2003; 170:425-7.
12. Schurch B, Schmid DM, Stöhrer M. Treatment of neurogenic incontinence with botulinum toxin A. *N Engl J Med.* 2000;2; 342(9):665.
13. Cruz F, Herschorn S, Aliotta P et al. Efficacy and safety of OnabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol.* 2011; 60:742-50.
14. Khastgir J, Hamid R, Arya M, Shah N, Shah PJ. Surgical and patient reported outcomes of 'clam' augmentation ileocystoplasty in spinal cord injured patients. *Eur Urol.* 2003; 43:263-9.
15. DeForge D, Blackmer J, Garritty C, Yazdi F, Cronin V, Barrowman N, Fang M, Mamaladze V, Zhang L, Sampson M, Moher D. Fertility following spinal cord injury: a systematic review. *Spinal Cord.* 2005 Dec 1; 43(12):693-703.



4. LESÕES NÃO TRAUMÁTICAS DA MEDULA ESPINHAL

Autores: Silvio Almeida, Blayne Welk

Doença discal lombar

A doença discal lombar é muito comum e afeta cerca de 1-2% da população geral⁽¹⁾. Com o intuito de entender os potenciais efeitos dessa condição na função vesical, é necessário um breve resumo da anatomia. A cauda equina se inicia no corpo da segunda vértebra lombar e apresenta todas as raízes nervosas que saem abaixo desse nível. Assim, as raízes dos nervos sacrais (que levam a inervação somática ao assoalho pélvico via S3 e S4) e o sistema parassimpático (S2, S3 e S4) estão na cauda e podem ser potencialmente afetados pela doença do disco lombar abaixo de L2. De outro lado, os nervos simpáticos estão nas raízes nervosas de L1, L2 e L3. Como os discos herniados mais frequentes são L4/L5 ou L5/S1, essas raízes nervosas simpáticas não são comumente afetadas.

No caso de doença discal lombar que resulte em herniação do disco, a direção da herniação vai determinar o potencial de gravidade dos sintomas neurológicos⁽²⁾. A herniação posterolateral do disco é o tipo mais comum e, geralmente, causa dor com irradiação para o membro inferior ipsilateral, devido à compressão de uma das raízes nervosas que saem pela coluna vertebral. A herniação de disco medial é menos comum; entretanto, pode causar compressão nervosa dentro do canal espinhal e, potencialmente, provocar a síndrome da cauda equina. Essa síndrome é uma emergência médica caracterizada por anestesia em sela e disfunção do esfíncter urinário/fecal, geralmente associados com dor ciática e disfunção motora e sensitiva dos membros inferiores. Esta condição é rara e acomete aproximadamente 1:1000 pacientes com herniação de disco lombar. A recupera-





ção da função vesical é menos provável em pacientes com a síndrome da cauda equina completa na sua apresentação, definida como retenção urinária sem dor ou desconforto, incontinência urinária por transbordamento e anestesia em sela completa, bem como naqueles com intervenção cirúrgica tardia⁽³⁾.

Os mecanismos pelos quais a herniação discal posterolateral pode afetar as raízes nervosas incluem a compressão direta, que pode gerar sintomas pela superestimulação das fibras nervosas acometidas, e a desmielinização, relacionada à isquemia ou à atrofia promovidas pela herniação crônica ou progressiva. Os achados urodinâmicos podem incluir arreflexia detrusora, hiperatividade detrusora e redução da sensibilidade vesical⁽⁴⁾. A coexistência de sintomas urinários com radiculopatia lombar (na ausência de síndrome da cauda equina) não muda a abordagem do urologista ou do cirurgião de coluna: os sintomas urinários são tratados da mesma maneira que em pacientes sem herniação discal, e os sintomas radiculares são inicialmente tratados conservadoramente (com fisioterapia, manejo da dor, apoio lombar e estimulação elétrica transcutânea). Nos casos em que a radiculopatia necessite de manejo cirúrgico, a evolução da disfunção do trato urinário inferior é indefinida. Alguns estudos sugerem que os sintomas urinários e os achados urodinâmicos tendem a melhorar, enquanto outros sugerem que isso ocorre infreqüentemente⁽⁴⁾. Além disso, a cirurgia em si tem potencial de causar dano neurológico secundário, o que complica a interpretação desses estudos.

Mielite transversa

A mielite transversa é um processo inflamatório que interrompe a transmissão neuronal em um plano transversal da medula espinhal, o que resulta em um nível sensorial específico anormal. As etiologias potenciais incluem: doenças autoimunes, infecção, doenças desmielinizantes ou idiopáticas⁽⁵⁾. A mielite transversa representa uma condição rara (acomete 1-10 por milhão de pessoas), sendo mais comumente diagnosticada em indivíduos com menos de 40 anos de idade. Quase metade dos pacientes vai apresentar recuperação parcial ou completa dos sintomas. Isso tende a ocorrer nos primeiros três meses de evolução e, geralmente, continua ao longo do primeiro ano. Dessa forma, é importante não intervir urológicamente com nenhum procedimento definitivo no período de recuperação inicial até que a função vesical seja restabelecida ou estabilizada.

O manejo desses pacientes é similar à abordagem do trauma raquimedular. Geralmente, há um período inicial de retenção urinária, no qual se recomenda cateterismo vesical de demora e, tão logo quanto possível, cateterismo vesical intermitente. Após essa fase, o paciente pode desenvolver hiperatividade detrusora (com incontinência urinária de urgência), dissinergia detrusor-esfincteriana e/ou arreflexia detrusora (com retenção urinária). Mesmo quando ocorre recuperação completa da função motora, um grande número de pacientes pode persistir com resíduo pós-miccional elevado, urgência ou hesitação, e anormalidades urodinâmicas associadas^(6,7). O acompanhamento neurológico em longo prazo é recomendado.

Lesões vasculares e tumores da medula espinhal

Patologias vasculares da medula espinhal são raras, sendo que as síndromes de apresentação são dependentes do vaso afetado. Um infarto arterial anterior apresentará tetra ou paraplegia com perda da sensação de calor e dor e preservação da propriocepção. A síndrome da artéria posterior manifestará perda da propriocepção e da sensação de vibração. Os infartos da artéria do sulco central tendem a se manifestar com a síndrome de Brown-Sequard⁽⁸⁾.





Nos casos de infarto medular, os sintomas se manifestam rapidamente e, muitas vezes, na vigência de dor, podendo mimetizar angina ou infarto do miocárdio⁽⁹⁾. Fístulas arteriovenosas ou doenças venosas se caracterizam por mielopatia de progressão lenta, que pioram com manobras de Valsalva⁽⁹⁾.

Os tumores da coluna espinhal são classificados em três categorias: tumores extradurais, tumores intradurais extramedulares, e intradurais intramedulares. Dor localizada é o sintoma mais comum na compressão tumoral epidural seguida de déficit motor⁽¹⁰⁾.

O manejo desses tumores depende da estabilidade da coluna, estado neurológico e dor. As possibilidades terapêuticas incluem cirurgia, radioterapia e/ou quimioterapia. Os princípios de reabilitação aplicados a pacientes com trauma medular são igualmente apropriados para pacientes com tumores medulares.

Mielopatias crônicas

Mielopatias degenerativas podem ser ocasionadas por uma variedade de patologias de base, incluindo osteoartrose, espondilolise e ossificação do ligamento longitudinal posterior⁽¹¹⁾. Contudo, a maioria dos pacientes diagnosticados com essas patologias degenerativas não desenvolve sintomas neurológicos, e somente uma pequena parcela necessitará de cirurgia. O acompanhamento clínico e o eletromiográfico são importantes preditores de progressão da mielopatia nessa população⁽¹²⁾. Pacientes idosos, especialmente aqueles com déficits neurológicos, tendem a ter pior prognóstico quando comparados a pacientes jovens.

Evolução e prognóstico

Devido à baixa incidência dessas patologias, a literatura é escassa em estratégias terapêuticas específicas para esses pacientes. Entretanto, os princípios de manejo de pacientes com lesões medulares traumáticas são usualmente utilizados para pacientes com lesões medulares não traumáticas, com resultados semelhantes⁽¹³⁾. Pequenas diferenças que podem influenciar na evolução e prognóstico dessa população incluem uma menor incidência de trombose venosa profunda, disreflexia autonômica, pneumonia e hipotensão ortostática⁽¹⁴⁾.

Existem também dados que demonstram que nesse grupo há maior incidência de lesões medulares incompletas que cursam com melhores índices de recuperação, principalmente nos casos em que ocorre preservação da sensibilidade vesical e em pacientes jovens⁽¹⁴⁾. Pacientes que evoluem com escore ASIA A (American Spinal Injury Association) após um mês de lesão têm pior prognóstico e menor chance de recuperação miccional espontânea⁽¹⁴⁾.

Comparados aos pacientes com lesões medulares traumáticas, pacientes com lesões não traumáticas tendem a apresentar no estudo urodinâmico maior capacidade cistométrica, menor pressão detrusora, maior volume miccional e menor volume residual⁽¹⁵⁾. Essa apresentação urodinâmica mais favorável se deve ao fato de a lesão medular ser frequentemente incompleta nesses pacientes, com maior preservação das vias neuronais vesicoesfincterianas.

História

Uma história completa com foco nos sintomas intestinais, urinários e sexuais prévios e atuais deve ser realizada. (*Para mais informações, vide capítulo intitulado “Avaliação Inicial e Técnicas de Diagnóstico em Disfunções Neurogênicas do Trato Urinário Inferior”).





Avaliação clínica

1. O exame neurológico deve incluir reflexos e avaliação da sensibilidade na área urogenital;
2. Exame de urina é importante, já que infecção urinária é a principal complicação;
3. Urofluxometria sempre que possível;
4. Ultrassonografia para determinação do resíduo pós-miccional e avaliação evolutiva do trato urinário.

Manejo sugerido

Após a fase de choque medular, realiza-se estudo urodinâmico que deve, obrigatoriamente, incluir a avaliação da função esfinteriana. A utilização da classificação de Madersbacher é uma boa ferramenta de avaliação de risco para o trato urinário superior⁽¹⁶⁾. A evolução neurológica favorável, com melhora do reflexo bulbocavernoso e da sensibilidade nos dermatômos perineais, pode ser indicadora de possível recuperação funcional do trato urinário inferior.

Recomendações

O manejo seguro desses casos deve incluir controle da pressão detrusora abaixo de 70-80 cmH₂O em homens e <40-60 cmH₂O em mulheres⁽¹⁴⁾. Não se recomenda a utilização de manobras de Credè/Valsalva, especialmente na presença de dissinergia detrusor-esfinteriana (DDE).

Em pacientes com detrusor acontrátil, a instituição de cateterismo intermitente é soberana. Pacientes com déficit de complacência detrusora deverão ser vigiados com maior cuidado, especialmente se as pressões intravesicais superarem o limite de 40 cmH₂O. A frequência de cateterismos nesses casos é determinada pelo volume necessário para que se atinja o valor de risco acima mencionado.

Em indivíduos que, após o choque medular, evoluem com hiperatividade do detrusor, torna-se igualmente importante verificar a presença de DDE e as pressões detrusoras atingidas durante as contrações involuntárias do detrusor. Nesses pacientes, deve-se considerar a utilização de antimuscarínicos com o objetivo de reduzir as pressões intravesicais e aumentar a capacidade de armazenamento da bexiga.

Em pacientes não responsivos aos tratamentos clínicos, a utilização de toxina botulínica detrusora é uma alternativa efetiva e segura. (*Vide capítulos específicos sobre tratamento farmacológico das DNTUI.)

Procedimentos cirúrgicos, como ampliação vesical e derivações urinárias, podem ser indicados a pacientes em que os tratamentos anteriores não foram efetivos e há risco maior de deterioração do trato urinário superior.

Consideração final

O aumento da pressão intravesical, o principal responsável por complicações nas disfunções neurogênicas do trato urinário inferior, pode ser silencioso. Dessa forma, a simples constatação de baixo resíduo pós-miccional após manobras evacuadoras e a ausência de incontinência urinária não representam garantia contra complicações urológicas em médio e longo prazos.





Referências

1. Schoenfeld AJ, Laughlin M, Bader JO, Bono CM. Characterization of the incidence and risk factors for the development of lumbar radiculopathy. *J Spinal Disord Tech.* 2012;25(3):163-167. doi:10.1097/BSD.0b013e3182146e55.
2. Karppinen J, Shen FH, Luk KDK, Andersson GBJ, Cheung KMC, Samartzis D. Management of degenerative disk disease and chronic low back pain. *Orthop Clin North Am.* 2011;42(4):513-viii. doi:10.1016/j.ocl.2011.07.009.
3. Srikantharajah N, Boissaud-Cooke MA, Clark S, Wilby MJ. Does Early Surgical Decompression in Cauda Equina Syndrome Improve Bladder Outcome? *Spine.* 2015;40(8):580-583. doi:10.1097/BRS.0000000000000813.
4. Siracusa G, Sparacino A, Lentini VL. Neurogenic bladder and disc disease: a brief review. *Curr Med Res Opin.* 2013;29(8):1025-1031. doi:10.1185/03007995.2013.807788.
5. Frohman EM, Wingerchuk DM. Clinical practice. Transverse myelitis. *N Engl J Med.* 2010;363(6):564-572. doi:10.1056/NEJMcp1001112.
6. Kalita J, Shah S, Kapoor R, Misra UK. Bladder dysfunction in acute transverse myelitis: magnetic resonance imaging and neurophysiological and urodynamic correlations. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2002;73(2):154-159. doi:10.1136/jnnp.73.2.154.
7. Gliga LA, Lavelle RS, Christie AL, et al. Urodynamics findings in transverse myelitis patients with lower urinary tract symptoms: Results from a tertiary referral urodynamic center. *Neurourol Urodyn.* 2015;36(2):360-363. doi:10.1002/nau.22930.
8. Vuong SM, Jeong WJ, Morales H, Abruzzo TA. Vascular Diseases of the Spinal Cord: Infarction, Hemorrhage, and Venous Congestive Myelopathy. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI* 2016, 37:466-481.
9. Scivoletto G, Laurenza L, Mammone A, Foti C, Molinari M. Recovery following ischemic myelopathies and traumatic spinal cord lesions. *Spinal Cord.* 2011, 49:897-902.
10. Ruppert LM. Malignant spinal cord compression. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America,* 2017, 28: 101-114.
New PW, Dillon L. Outcomes in Patients with Spinal Cord Myelopathy. *Topics in Spinal Cord Injury Rehabilitation.* 2015,21:250-256.
11. Wilson JR, Barry S, Fischer DJ, et al. Frequency, timing, and predictors of neurological dysfunction in the nonmyelopathic patient with cervical spinal cord compression, canal stenosis, and/or ossification of the posterior longitudinal ligament. *Spine (Phila Pa 1976)* 2013, 15: (22 Suppl 1) S37-S54.
12. Ganguly K, Abrams GM. Management of Chronic Myelopathy Symptoms and Activities of Daily Living *Semin Neurol* 2012, 32:161-168.
13. Scivoletto F, Cosentino E, Morganti B, et al. Clinical prognostic factors for bladder function recovery of patients with spinal cord and cauda equina lesions. *Disability and Rehabilitation* 2008, 30: 330-337.
14. Gupta A, Taly AB, Srivastava A, Thyloth M. Urodynamic profile in myelopathies: A follow-up study. *Ann Indian Acad Neurol.* 2009, 12:35-39.
15. Madersbacher H. The various types of neurogenic bladder dysfunction: an update of current therapeutic concepts. *Paraplegia* 1990, 28:217-29.



5. DOENÇA DE PARKINSON E LUTS

Autores: Helmut Madersbacher, Luis Augusto Seabra Rios

Introdução

A doença de Parkinson (DP) pertence ao grupo de doenças neurodegenerativas caracterizadas por perda progressiva da estrutura ou função neuronais, incluindo a apoptose dos neurônios. A neurodegeneração pode ser encontrada em diferentes níveis dos circuitos neuronais desde o aspecto molecular até o âmbito sistêmico, sendo, portanto, capaz de causar sintomas do trato urinário inferior (LUTS).

O processo fisiopatológico da DP inicia-se no núcleo motor dorsal do nervo vago. Daí ele segue um roteiro cranial através da porção inferior do tronco cerebral e forebrain basal até atingir o córtex cerebral.

Os primeiros sintomas compreendem manifestações não motoras, como demonstrado em um estudo comparativo entre pacientes com DP inicial e controles saudáveis. A frequência de sintomas não motores foi de 8,4% na DP e de 2,8% nos controles saudáveis. Os sintomas não motores mais frequentes foram a sialorreia (56% vs. 6%), urgência miccional (46% vs. 19%), hiposmia (44% vs. 10%), constipação (42% vs. 7%) e ansiedade (42% vs. 10%)⁽¹⁾.





LUTS na DP

Os LUTS são sintomas frequentes em pacientes com DP e afetam significativamente a qualidade de vida. A fisiopatologia da DP é a degeneração de neurônios dopaminérgicos na substância negra, embora múltiplas regiões cerebrais e neurotransmissores estejam envolvidos. O fato de os LUTS na DP não serem responsivos à administração de levodopa sugere fisiopatologia complexa⁽²⁾.

A maximização da melhora dos LUTS e da qualidade de vida a eles relacionados exige terapias adicionais.

Na substância negra existem receptores D1 que são inibidores do reflexo miccional e receptores D2 que atuam facilitando esse reflexo. De forma simplista pode-se dizer que as disfunções miccionais em portadores de DP (especialmente a bexiga hiperativa) são causadas por pouca inibição de receptores D1 ou excesso de estimulação de receptores D2.

A dopamina cerebral influencia o controle miccional através dos receptores dopaminérgicos e via GABA, que, por sua vez, também é inibidora do reflexo miccional.

Dopamina cerebral e micção

A influência final dos núcleos da base na micção é inibitória. Imagens funcionais do sistema nervoso durante a fase de enchimento vesical demonstram a ativação do globo pálido em voluntários normais e do putâmen em pacientes com DP.

Os níveis de dopamina estriatal elevam-se de maneira significativa durante a fase de armazenamento vesical em estudos experimentais⁽³⁾. Estudos de imagem para avaliar o transporte de dopamina identificaram redução de atividade em portadores de DP com LUTS quando comparados com pacientes sem sintomas urinários.

Sintomas urinários e DP

Uchiyama e col. (2011) demonstraram que os sintomas urinários estão presentes nas fases iniciais da DP mas são muitas vezes subclínicos e não afetam a qualidade de vida dos portadores⁽⁴⁾. Esses autores investigaram 50 pacientes com DP consecutivos, não tratados, e com duração média da doença de 23,6 meses (Escala de Hoehn&Yahr: 1,9). Nas avaliações urodinâmicas, a hiperatividade detrusora já era encontrada em 82% dos pacientes, embora os sintomas urinários raramente afetassem a qualidade de vida deles. Sintomas miccionais clinicamente importantes correlacionam-se com a severidade e, portanto, com a duração da DP. O tempo entre o surgimento da DP e o início dos LUTS, na maioria dos estudos, é de cerca de cinco anos.

Avaliação clínica

O objetivo da investigação clínica fundamenta-se em identificar a relação entre a DP e os LUTS e eventuais comorbidades que possam estar envolvidas na gênese dos sintomas urinários. LUTS de etiologia mista podem ocorrer e cabe ao médico estabelecer o real papel dos fatores causais (PD, hiperplasia prostática, ITUs etc.) e em que dimensão esses componentes se correlacionam e promovem agravamento sintomático.

História

A anamnese tem papel fundamental na avaliação clínica de pacientes com DP e deve incluir as seguintes questões e medidas:

1. Bexiga Sintomas urinários de armazenamento e de esvaziamento podem estar presentes na DP. Os sintomas miccionais mais frequentes são os de armazena-





mento, especialmente a noctúria (que ocorre em 86% desses pacientes), a poliúria (presente em 71%) e a urgência miccional (em 68%). Os sintomas de esvaziamento são menos prevalentes (17% a 27%), especificamente a hesitação, jato urinário fraco e micção em dois tempos⁽⁶⁾. A noctúria merece especial atenção uma vez que pode decorrer de múltiplos fatores, que incluem hiperatividade do detrusor (e conseqüente redução da capacidade vesical funcional), déficit de complacência do detrusor, esvaziamento vesical incompleto ou por poliúria noturna. A poliúria noturna é, por si só, um diagnóstico complexo que exige investigação específica no sentido de identificar sua origem (alteração da secreção de ADH, disautonomia cardiovascular, distúrbios do sono etc.). É importante ressaltar que a poliúria noturna é identificada apenas com a realização de diário miccional cuidadoso e que essa condição pode estar associada a outras disfunções do trato urinário inferior que concorrem para a gênese de LUTS.

Questões importantes:

- Desde quando os LUTS estão presentes? Já ocorriam antes do diagnóstico de DP?
- Há quanto tempo a DP foi diagnosticada ?
Em pacientes com LUTS importantes anteriormente ao diagnóstico de DP, outras morbidades como a hiperplasia prostática benigna podem ser a causa inicial dos sintomas e não a DP recém-identificada.
A confecção de um diário miccional (de pelo menos 48 horas) é uma recomendação na avaliação clínica de pacientes com LUTS e doenças neurológicas já que esse instrumento traz informações muito mais precisas do que a história clínica isoladamente.
- Medicamentos – especialmente o tipo de tratamento da DP
A L-DOPA e outras terapias para DP podem acompanhar-se de um fenômeno on-off em relação a seus efeitos sobre a doença. Dessa forma, os benefícios dessas medicações tendem a se perder com o tempo e com o progresso do processo degenerativo. Isso significa que os efeitos das medicações anti-parkinsonianas sobre os sintomas urinários podem ser diferentes no início da terapia em relação ao que se observa no final do período “útil” da droga. Esse fato deve ser considerado na avaliação clínica desses pacientes.

Medicações antiparkinsonianas e LUTS

Os efeitos da levodopa nos LUTS em pacientes com DP permanecem obscuros^(6,7). Agonistas dopaminérgicos demonstraram, em alguns estudos, efeitos facilitadores sobre o armazenamento vesical. Um estudo baseado em questionário miccional evidenciou que sintomas de esvaziamento (intermitência e sensação de esvaziamento vesical incompleto) eram mais comuns em pacientes usando levodopa e bromocriptina (Agonista D2-seletivo) do que naqueles pacientes usando levodopa isoladamente⁽⁸⁾.

A apomorfina foi relacionada, em outro estudo, como responsável por elevação da capacidade de armazenamento vesical⁽⁹⁾. Esse medicamento pode influenciar a função detrusora, provocando diminuição da capacidade contrátil do detrusor, e pode ser considerada causa de elevação do resíduo pós-miccional ou retenção urinária crônica.

Os inibidores da monoamino-oxidase (MAO) tipo B bloqueiam os efeitos da dopamina, mas nenhum efeito sobre a micção foi descrito até recentemente⁽¹⁰⁾.

Inibidores da colinesterase (para pacientes com DP e déficit cognitivo associado): veja o capítulo sobre Demências.



1. Função intestinal

A fisiopatologia das disfunções intestinais em pacientes com DP é bastante diferente daquela observada em pacientes com trauma raquimedular ou esclerose múltipla. A distonia dos músculos estriados do assoalho pélvico e do esfíncter externo explica as disfunções evacuatórias. Esse fator etiológico é comprovado pela observação de que a disfunção do assoalho pélvico melhora com o uso da L-Dopa. O trânsito colônico está normalmente prolongado na DP e é considerado um dos primeiros sinais da doença junto com as alterações do tronco cerebral inferior. Os pacientes devem ser questionados quanto ao hábito intestinal e surgimento de constipação.

2. Sexualidade

Disfunções sexuais são comuns em portadores de DO. Os problemas mais frequentes são perda de libido, disfunção erétil, dificuldade na obtenção do orgasmo e insatisfação sexual. A hipersexualidade é uma possibilidade, dentro do amplo espectro de disfunções do controle do impulso sexual, relatada em pacientes com DP e é atribuída à terapia antiparkinsoniana (especialmente a agonistas dopaminérgicos).

Exame clínico

O exame retal é extremamente importante. É necessário avaliar o tônus anal (presente, fraco ou ausente?), a possibilidade de o paciente contrair voluntariamente o assoalho pélvico e o esfíncter anal, a presença de fezes impactadas e, obviamente, avaliar a próstata nos homens.

A importância de avaliar a habilidade do paciente de contrair voluntariamente o esfíncter anal é discutida, abaixo, nas indicações de cirurgia prostática em DP.

Exames complementares:

Exames de urina: identificar e tratar infecções urinárias antes de prosseguir com a avaliação específica. Urofluxometria: é um exame recomendado (quando disponível).

Avaliação do resíduo urinário pós-miccional: pode ser feito através de exame ultrassonográfico e, quando elevado, pode estar relacionado a: (a) Obstrução prostática; (b) Bradicinesia esfíncteriana decorrente da DP; (c) Medicamentos (apomorfina); e (d) Combinações dos fatores anteriores.

Tratamento sugerido

O típico paciente com DP visto pelo urologista para tratamento de LUTS tem doença avançada com sintomas motores por mais de dez anos e vários anos de tratamento com L-Dopa e outros medicamentos que provocam o fenômeno on-off. Muitos desses pacientes já se apresentam com déficits cognitivos que podem estar exacerbados por medicamentos. Algumas vezes têm importante grau de comprometimento motor ou são imóveis e acamados. Os pacientes podem apresentar comprometimento da fala e os sintomas urinários mais frequentes são a noctúria, com ou sem urgência, e a incontinência de urgência.

Recomendações

Tratar as comorbidades urológicas/ginecológicas em primeiro lugar. O nível de investigação é determinado pelas possibilidades do paciente de aceitar ou receber tratamentos específicos.





Recomenda-se cautela no tratamento medicamentoso, considerando as drogas anti-parkinsonianas já em uso. Em pacientes com bexiga hiperativa, o uso de antimuscarínicos deve privilegiar drogas que não causem efeitos colaterais no SNC. Incluem-se nessa categoria os antimuscarínicos que não ultrapassam a barreira hematoencefálica. Drogas com alta afinidade por receptores M1 no cérebro tendem a provocar maiores efeitos cognitivos. (Figura 1)

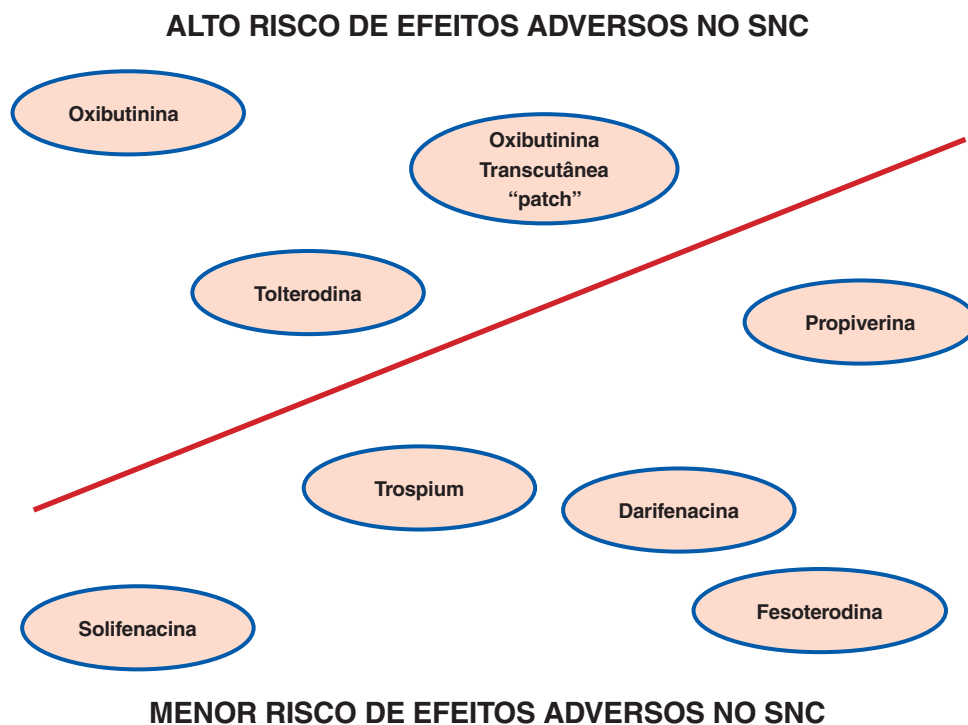


Figura 1: Risco de efeitos colaterais no SNC dos diferentes antimuscarínicos

Uma alternativa aos antimuscarínicos é a mirabegrona, um agonista beta-3-adrenérgico, que, entretanto, carece de estudos em pacientes com bexiga hiperativa e DP.

A injeção detrusora de toxina botulínica A tem a vantagem de ser isenta dos efeitos colaterais comuns aos antimuscarínicos. Um número limitado de estudos, até o momento, mostrou efeitos benéficos, na dose de 100 UI de toxina onabotulínica (Botox®)⁽¹¹⁻¹³⁾.

A estimulação elétrica ou neuromodulação cerebral profunda (deep brain stimulation – DBS) dos núcleos subtalâmicos é considerada uma opção cirúrgica efetiva para sintomas motores da DP em pacientes não responsivos à farmacoterapia convencional. Estudos urodinâmicos em modelos animais e humanos com DP demonstraram uma influência considerável da estimulação elétrica dos núcleos subtalâmicos nos sintomas miccionais. Self e cols. mostraram em uma série de 16 pacientes que o principal efeito da DBS nesse contexto foi a normalização de parâmetros urodinâmicos na fase de armazenamento vesical com um retardo na primeira sensação de desejo miccional e aumento da capacidade vesical⁽¹⁴⁾. Os mesmos resultados foram relatados por Herzog e cols. (2008). Esses autores concluíram que os resultados positivos obtidos pela DBS se relacionam aos efeitos da neuromodulação no reflexo miccional, especialmente nos impulsos aferentes da bexiga para áreas corticais e subcorticais⁽¹⁵⁾.





Embora a DBS seja uma terapia promissora para LUTS na maior parte dos estudos, um pequeno número de casos apresentou piora da disfunção miccional. Especificamente a DBS talâmica pode provocar piora da frequência miccional e redução da capacidade vesical⁽¹⁶⁾.

Qualquer que seja a terapia de escolha, é importante a comunicação adequada com o neurologista envolvido.

Situações especiais

Pacientes com DP e sintomas miccionais – É a próstata ou a DP que causa os sintomas?

O estudo urodinâmico (fluxo-pressão) associado à eletromiografia e/ou à videourodinâmica pode esclarecer o padrão de disfunção esfinteriana. O não relaxamento esfinteriano ou mesmo o aumento da atividade esfinteriana durante a micção, em casos de DP, podem ser atribuídos à bradicinesia (atraso ou ausência de relaxamento esfinteriano que ocorre nos pacientes parkinsonianos). Nesses pacientes, não há dissinergia detrusor-esfinteriana clássica e o termo bradicinesia descreve de forma mais correta a disfunção específica da DP. Outra alteração possível é a pseudodissinergia na qual o não relaxamento do esfíncter se deve à tentativa de inibir a incontinência urinária, decorrente da contração detrusora involuntária, através de contração voluntária do assoalho pélvico.

A ressecção endoscópica da próstata em pacientes com DP pode causar ou piorar a incontinência urinária de urgência?

Antes de indicar qualquer cirurgia em pacientes com DP, indique a realização de estudo urodinâmico ou videourodinâmico. Essa avaliação permitirá a comprovação da obstrução infravesical e determinará de forma mais adequada a função detrusora (hiperatividade do detrusor, volume em que ocorrem as contrações e a complacência detrusora).

O risco de incontinência urinária pós-operatória é muito maior em pacientes que não têm a capacidade de contrair voluntariamente o esfíncter anal. Em contraste, verifica-se que o risco de incontinência em indivíduos que têm essa habilidade preservada, após a RTU de próstata, é baixo⁽¹⁷⁾.

Doença de Parkinson vs. Atrofia de múltiplos sistemas (multi system atrophy – MSA)

MSA é uma doença neurodegenerativa progressiva de mal prognóstico (expectativa média de vida de quatro a nove anos). Apresenta-se inicialmente com sintomas de DP, mas a resposta à L-Dopa é ruim. Rapidamente esses pacientes demonstram ataxia cerebral, falência autonômica e passam a sofrer de disfunções miccionais mais precoces na evolução da doença.

Os sintomas miccionais são causados pela seguinte cascata fisiopatológica: a lesão do tronco cerebral leva a hiper ou hipoatividade detrusora; a degeneração da coluna intermediolateral da medula espinhal provoca falência parasimpática e perda da capacidade contrátil do detrusor, com esvaziamento vesical incompleto; e a falência simpática ocasiona disfunção do colo vesical, que pode ser demonstrada na videourodinâmica pelo colo vesical permanentemente aberto.

Além dessas alterações, a atrofia do núcleo de Onuf leva à fraqueza do esfíncter estriado e, especialmente no subtipo cerebral (MSA-C), à disfunção erétil, que ocorre precocemente e associada a incontinência urinária, constipação intestinal e até retenção urinária⁽¹⁸⁾.





	MSA	DP
Início dos sintomas urogenitais	Precede os déficits neurológicos/disautonomia cardiovascular	Normalmente é secundária e tardia em relação ao quadro neurológico
Disfunção vesical	Incontinência precoce e severa Sintomas de bexiga hiperativa → evoluindo para retenção urinária crônica	Incontinência menos severa Sintomas de BH, noctúria
Ultrassom vesical	RPM elevado precocemente no curso da doença	Geralmente normal
Videourodinâmica	BH ou detrusor hipoativo Colo vesical aberto pode ocorrer	BH ou detrusor hipoativo Bradi/pseudodissinergia
Disfunção sexual	DE (frequentemente como primeira manifestação)	DE (comportamento sexual compulsivo eventualmente)

Tabela 1: Diferenças entre a DP e a MSA em relação ao surgimento dos sintomas, padrão de disfunção vesical, achados urodinâmicos e função sexual

BH = bexiga hiperativa, DE = disfunção erétil, RPM = resíduo pós-miccional.

A incontinência urinária em pacientes com MSA pode ser secundária a: (1) hiperatividade detrusora; (2) dificuldade de esvaziamento vesical (checar o resíduo pós-miccional e a perda por transbordamento); ou (3) disfunção esfinteriana intrínseca (checar os achados urodinâmicos) e falência do esfíncter anal externo (checar o tônus anal).

Tratamento de LUTS em pacientes com MSA

A hiperatividade detrusora deve inicialmente ser tratada com métodos comportamentais (retreinamento vesical). Para melhorar o esvaziamento vesical, recomenda-se micção dupla ou tripla; antimuscarínicos podem ser prescritos, mas não há evidências de boa efetividade.

O cateterismo intermitente está indicado em pacientes com RPMs elevados (especialmente naqueles acima de 50% da capacidade vesical funcional). Em casos avançados, muitas vezes a drenagem contínua com cistostomia ou sonda uretral podem ser a única alternativa.

Evitar cirurgias desobstrutivas em homens com HBP, já que os resultados são frequentemente infrutíferos ou mesmo desastrosos.

Pontos principais

Na DP os sintomas miccionais são mais comuns em fase tardia, podendo surgir cinco a dez anos após o início da doença. A severidade dos sintomas urinários está relacionada às limitações neurológicas. É importante considerar que LUTS em DP podem ter origem neurogênica, urológica ou ambas. É altamente recomendável que a condição urológica seja tratada em primeiro lugar.

Para pacientes com bexiga hiperativa, pode-se utilizar antimuscarínicos, especialmente aqueles com menor risco de efeitos colaterais neurológicos. A mirabegrona é uma nova alternativa; apesar da ausência de estudos focados em pacientes com DP, os beta-3 agonistas



podem representar uma alternativa terapêutica. A toxina botulínica A ou a neuromodulação sacral podem ser consideradas opções após tentativa de tratamentos menos invasivos.

Em pacientes do sexo masculino com DP e obstrução infravesical secundária à HPB, a RTU de próstata é possível e não se espera que ocorra piora da urgência miccional e da incontinência urinária de urgência, especialmente em pacientes com bom controle voluntário do assoalho pélvico e dos esfíncteres anal e urinário.

De outro lado, na atrofia de múltiplos sistemas (MSA) os sintomas urinários, especialmente a incontinência de urgência, ocorrem precocemente e podem anteceder os sintomas neurológicos. Sintomas de armazenamento e de esvaziamento frequentemente estão presentes. Sintomas do sistema nervoso vegetativo ocorrem também precocemente e podem representar as manifestações iniciais da doença. Para pacientes com MSA, o tratamento dos sintomas urinários deve ser conservador, iniciando-se com terapias comportamentais e, quando necessária, a instituição de cateterismo intermitente. As cirurgias desobstrutivas devem ser evitadas, já que frequentemente falham nesse grupo de pacientes.





Referências

1. Khoo, T., Yarnall, A., Duncan, G., Coleman, S., O'Brien, J., Brooks, D., et al. (15. Jan 2013). The spectrum of nonmotor symptoms in early Parkinson disease. *Neurology*, pp. 276-81.
2. Uchiyama, T., Sakakibara, R., Hattori, T., & Yamanishi, T. (May 2003). Short-term effect of a single levodopa dose on micturition disturbance in Parkinson's disease patients with the wearing-off phenomenon. *Mov Disord*, 18 (5), pp. 573-8.
3. Sakakibara, R., Tateno, F., Kishi, M., Tsuyuzaki, Y., Uchiyama, T., & Yamamoto, T. (Jun 2012). Pathophysiology of bladder dysfunction in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*, 46 (3), pp. 565-71.
4. Uchiyama, T., Sakakibara, R., Yamamoto, T., Ito, T., Yamaguchi, C., Awa, Y., et al. (2011). Urinary dysfunction in early and untreated Parkinson's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 82, pp. 1382-6.
5. Sakakibara, R., Tateno, F., Kishi, M., Tsuyuzaki, Y., Uchiyama, T., & Yamamoto, T. (Jun 2012). Pathophysiology of bladder dysfunction in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*, 46 (3), pp. 565-71.
6. Seki, S., Igawa, Y., Kaidoh, K., Ishizuka, O., Nishizawa, O., & Andersson, K. (2001). Role of dopamine D1 and D2 receptors in the micturition reflex in conscious rats. *Neurourol Urodyn*, 20 (1), pp. 105-13.
7. Yoshimura, N., Mizuta, E., Yoshida, O., & Kuno, S. (Jul 1998). Therapeutic effects of dopamine D1/D2 receptor agonists on detrusor hyperreflexia in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned parkinsonian cynomolgus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther*, 286 (1), pp. 228-33.
8. Sakakibara, R., & Fowler, C. (2001). Brain diseases. In *Neurologic Bladder, Bowel and Sexual Dysfunction* (pp. 98-110). Amsterdam: Elsevier Science.
9. Aranda, B., & Cramer, P. (1993). Effects of apomorphine and L-dopa on the parkinsonian bladder. *Neurourol Urodyn*, 12 (3), pp. 203-9.
10. Gulur, D., Mevcha, A., & Drake, M. (Mar 2011). Nocturia as a manifestation of systemic disease. *BJU Int*, 107 (5), pp. 702-13.
11. Giannantoni, A., Rossi, A., Mearini, E., Del Zingaro, M., Porena, M., & Berardelli, A. (oct 2009). Botulinum toxin A for overactive bladder and detrusor muscle overactivity in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J Urol*, 182 (4), pp. 1453-7.
12. Kulaksizoglu, H., & Parman, Y. (Sep 2010). Use of botulinum toxin-A for the treatment of overactive bladder symptoms in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 16 (8), pp. 531-4.
13. Anderson, R., Orenberg, E., & Glowe P. (Jan 2014). OnabotulinumtoxinA office treatment for neurogenic bladder incontinence in Parkinson's disease. *Urology*, 83 (1), pp. 22-7.
14. Seif, C., Herzog, J., van der Horst, C., Schrader, B., Volkmann, J., Deuschl, G., et al. (Jan 2004). Effect of subthalamic deep brain stimulation on the function of the urinary bladder. *Ann Neurol*, 55 (1), pp. 118-20.
15. Herzog, J., Weiss, P., Assmus, A., Wefer, B., Seif, C., Braun, P., et al. (Jan 2008). Improved sensory gating of urinary bladder afferents in Parkinson's disease following subthalamic stimulation. *Brain*, 131 (1), pp. 132-45.
16. Kessler, T., Burkhard, F., Z'Brun, S., Stibal, A., Studer, U., Hess, C., et al. (Mar 2008). Effect of thalamic deep brain stimulation on lower urinary tract function. *Eur Urol.*, 53 (3), pp. 607-12.
17. Staskin, D., Vardi, Y., & Siroky, M. (Jul 1988). Post-prostatectomy continence in the parkinsonian patient: the significance of poor voluntary sphincter control. *J Urol*, 140 (1), pp. 117-8.
18. Ciolli, L., Krismer, F., Nicoletti, F., & Wenning, G. (10. Oct 2014). An update on the cerebellar subtype of multiple system atrophy. *Cerebellum Ataxias* (1), p. 14.



6. DEMÊNCIAS

Autores: Marcio Augusto Averbeck, Jalesh Panicker

Introdução

A demência é um processo patológico neurodegenerativo que leva ao declínio progressivo das habilidades cognitivas e funcionais. Tem causas múltiplas, diversas formas de apresentação e heterogeneidade em relação à prevalência, quanto ao sexo afetado, fatores de riscos e evolução ⁽¹⁾.

Neurodegenerativas	Doença de Alzheimer, demência com corpos de Lewy, demência frontotemporal, doença de Parkinson com demência
Vasculares	Demência após múltiplos acidentes vasculares cerebrais
Infecções	Doença de Creutzfeld-Jakob, sífilis, doença de Whipple, encefalite herpética e outras encefalites virais, meningite crônica, leucoencefalopatia multifocal progressiva, panencefalite esclerosante subaguda
Toxinas	Exemplo: álcool
Hidrocefalia de pressão normal	
Doenças estruturais	Exemplo: tumor
Doenças inflamatórias	Vasculites, encefalopatias autoimunes não vasculíticas
Demências relacionadas ao metabolismo	Deficiência de vitamina B12, doença tireoidiana, doença da paratireoide

Tabela 1: Causas de demências





As demências podem ser classificadas em quatro grupos principais: (1) doença de Alzheimer; (2) demência vascular (demência após acidente vascular cerebral); (3) demência associada a parkinsonismo (incluindo doença com corpos de Lewy, demência do Parkinson e demência de Alzheimer com Parkinson); e (4) o grupo frontotemporal⁽²⁾.

A doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum de demência, compreendendo até 80% dos casos. Entretanto, nem todos os estudos distinguem DA de demências de outras causas. A prevalência estimada de demência (incluindo múltiplas etiologias) varia de 4,7%, na Europa Central, a 8,7%, na África do Norte/Oriente Médio. Nos Estados Unidos, situa-se ao redor de 6,4%. Atualmente, mais de 46 milhões de indivíduos vivem com demência em todo o mundo, e projeta-se um aumento para 131,5 milhões até 2050⁽¹⁾.

A vascular é considerada o segundo tipo mais frequente de demência⁽²⁾. Seus principais aspectos incluem história de acidente vascular cerebral, evolução flutuante, sintomas neurológicos focais, marcha com base ampliada, e presença de fatores de risco para aterosclerose (por exemplo, hipertensão arterial sistêmica)⁽³⁾. Kotsoris et al. relataram a presença de 50% de LUTS (do inglês: "lower urinary tract symptoms, ou sintomas do trato urinário inferior) nesses pacientes, frequentemente precedendo o desenvolvimento da demência em cinco ou mais anos. De modo semelhante, o distúrbio da marcha, observado em 24% dos pacientes, precede o desenvolvimento da demência em dois ou mais anos⁽⁴⁾. Demência após acidente vascular cerebral (DAVC) ou disfunção cognitiva após acidente vascular cerebral (DCAVC) podem afetar até um terço dos pacientes que sobrevivem ao derrame. O termo DAVC tem sido usado para qualquer demência que surge após acidente vascular cerebral da região temporal^(5,6). Historicamente, as pesquisas e intervenções relacionadas ao AVC têm sido dirigidas à reabilitação física, enquanto os distúrbios cognitivos – um aspecto importante dos sobreviventes de AVC – têm sido negligenciados^(7,8). Mesmo pequenos AVCs podem afetar as atividades diárias e a cognição, conseqüentemente afetando a qualidade de vida e o retorno às atividades laborais⁽⁸⁾. Os sobreviventes de AVC têm risco aumentado de desenvolver déficit cognitivo em médio e longo prazo. Obviamente, uma lesão isquêmica aguda do sistema nervoso central pode afetar a cognição. De qualquer modo, os mecanismos fisiopatológicos relacionados à evolução para demência permanecem mal compreendidos. As deficiências físicas tendem a melhorar, em grau maior ou menor, após um AVC; mas o déficit cognitivo progressivamente piora, por razões ainda desconhecidas.

Lobo et al. compararam a prevalência de acordo com sexo e idade da DA e da demência vascular na Europa em pessoas com idade superior ou igual a 65 anos⁽¹¹⁾. Um total de 2.346 casos de demência foram identificados em 11 coortes. A prevalência foi de 6,4% (para todos os tipos de demência) – 4,4% para DA e 1,6% para demência vascular. A prevalência de demência aumentou continuamente com a idade e variou de 0,8%, na faixa etária de 65 a 69 anos, para 28,5%, a partir dos 90 anos.

Mais recentemente, de Pedro-Cuesta et al.⁽¹²⁾ avaliaram a prevalência de demência na Espanha (em pessoas com 70 anos ou mais). O estudo incluiu as regiões central e nordeste do país, totalizando 12.232 pessoas e 1.194 casos de demência (707 com doença de Alzheimer, 238 com demência vascular). A prevalência de demência e da doença de Alzheimer foi maior em mulheres e aumentou com a idade. Estima-se que aproximadamente 600.000 pessoas sofram de demência e 400.000 apresentem doença de Alzheimer na Espanha⁽¹²⁾.

O achado patognomônico da demência com corpos de Lewy (DCL) é uma agregação anormal da proteína α -sinucleína, conhecida como corpo de Lewy, no citoplasma dos neurônios. Além do declínio cognitivo, sintomas comuns da DCL incluem alucinações, distúrbios do sono, disfunção autonômica, atenção flutuante, depressão e sintomas parkinsonianos (bradicinesia, rigidez e tremor)⁽¹⁾. Clinicamente, a DCL é distinguida da demência do Parkinson pelo início da demência antes ou ao longo do primeiro ano do início do





parkinsonismo. Os estudos de autópsia sugerem que a DCL contribui com 15% a 25% dos casos de demência, sendo o terceiro tipo mais comum⁽⁹⁾.

Ao contrário das demências previamente discutidas, a demência frontotemporal (DFT) é mais prevalente em indivíduos entre 60 e 69 anos, e aproximadamente 13% dos casos surgem antes dos 50 anos de idade⁽¹⁰⁾. O início mais precoce pode estar relacionado a forte influência genética para DFT em até 50% dos casos (natureza autossômica dominante)⁽¹⁰⁾. A apresentação clínica da DFT geralmente é heterogênea. Não são raros o déficit comportamental progressivo e o declínio das funções executivas⁽¹⁾.

Prevalência de LUTS em pacientes com demência

Incontinência urinária (IU) e doença de Alzheimer (DA) são diagnósticos comuns em idosos e têm apresentado índices crescentes nas últimas décadas⁽¹³⁾. É difícil distinguir LUTS causados pelo processo de envelhecimento da bexiga daqueles decorrentes de doenças concomitantes⁽¹⁴⁾. Demonstrou-se que pacientes geriátricos com demência apresentam maior prevalência de incontinência urinária do que pacientes sem demência^(15,16). Grant et al.⁽¹⁷⁾ extraíram dados de 54.816 pessoas com 60 a 89 anos com demência e de 205.795 pessoas sem demência (da mesma faixa etária) entre 2001 a 2010, a partir de um banco de dados do Reino Unido (The Health Improvement Network). Quando comparados aos indivíduos sem demência, os portadores de demência apresentavam aproximadamente três vezes mais incontinência urinária⁽¹⁷⁾.

A incontinência urinária e sua prevalência têm sido foco da maioria dos estudos de LUTS em indivíduos com demência, os quais se baseiam predominantemente em relatos dos pacientes ou de seus cuidadores. Tendo em vista possíveis vieses de seleção e aferição desses estudos, as taxas de prevalência da incontinência variam consideravelmente⁽²⁾. Em geral, a incontinência afeta 50% dos homens e 60% das mulheres com demência, inevitavelmente ocorrendo em estágios avançados da doença⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

Pacientes com DA, que é o tipo mais comum de demência em estudos clínicos e de autópsia, apresentam IU em 23% a 48% dos casos^(21,22). O início da incontinência correlaciona-se com a progressão da doença⁽²³⁾ e a IU tende a ser mais frequente em mulheres do que em homens com DA (relação de 1:15). De outro lado, os sintomas de bexiga hiperativa ocorrem mais comumente em demência com corpos de Lewy (DCL) e demência vascular (48%) do que em pacientes com Alzheimer (40%)^(18,20). O padrão temporal do declínio cognitivo e da IU pode ser útil para diferenciar DA de demência com corpos de Lewy. A IU está associada a déficit cognitivo severo na doença de Alzheimer pura, mas geralmente precede déficit cognitivo significativo na demência com corpos de Lewy⁽²⁴⁾.

Relatou-se a incidência de LUTS em 93% dos pacientes com hidrocefalia idiopática de pressão normal (HPN). Nesse grupo de pacientes, os sintomas de armazenamento foram mais comuns do que os de esvaziamento (93 versus 71%). Os LUTS mais frequentes foram urgência (64%), frequência (64%) e incontinência (57%)⁽²⁵⁾.

Prognóstico da disfunção do trato urinário inferior em pacientes com demência

Platô na doença de Alzheimer

O platô na doença de Alzheimer (DA) refere-se à situação em que o paciente permanece em um nível leve de declínio cognitivo por mais de dois anos. Estudos prospectivos mostraram que os pacientes em fase de platô atingiram diversos desfechos, como déficit





funcional ou cognitivo severo, incontinência urinária, e morte, em momento significativamente mais tardio do que os pacientes com doença progressiva ($p < 0,04$). Os pacientes em fase de platô também mostraram menor perda cognitiva ($p < 0,01$) em termos de média anual de progressão do declínio mental⁽²⁶⁾.

Punção lombar e cirurgia de derivação para o tratamento da hidrocefalia de pressão normal (HPN)

A punção lombar e a remoção de 50 ml de líquido provaram ser eficazes na melhora temporária da hiperatividade do e pode prever o resultado da cirurgia de derivação em pacientes com HPN⁽²⁷⁾. De acordo com Sakakibara et al., a taxa de recuperação da função vesical após a cirurgia de derivação ventricular varia de 30% a 70% neste grupo de pacientes⁽²⁸⁾.

Avaliação diagnóstica em pacientes com demência

LUTS em pacientes com demência podem ser causados pela própria demência, pelo tratamento farmacológico neurológico e urológico, e pelo processo de envelhecimento da bexiga ou comorbidades⁽²⁾. Dessa forma, anamnese e exame físico completos devem ser realizados, buscando a identificação de doenças concomitantes (ex.: aumento benigno da próstata em homens, prolapso de órgãos pélvicos em mulheres, incontinência paradoxal etc.)⁽²⁾.

Tratamento conservador

A incontinência urinária em pacientes com DA está frequentemente associada com déficit cognitivo, sugerindo sua origem no sistema nervoso central. Desse modo, o tratamento comportamental, o treinamento vesical e a micção programada são modalidades de tratamento úteis para esse tipo de incontinência⁽²⁾.

Hutchinson et al. sugeriram que os cuidadores e familiares deveriam avaliar o padrão de ocorrência da IU e a frequência miccional dos pacientes com demência. Esses dados são imprescindíveis para evitar acidentes e eventos catastróficos⁽²⁹⁾. O tratamento conservador deve ser decidido de maneira individualizada para cada paciente de acordo com suas necessidades e o estado de doença, levando em conta fatores como mobilidade, função cognitiva e condição médica geral⁽³⁰⁾. Demonstrou-se que a micção programada diminui os episódios de incontinência em curto prazo⁽³¹⁾.

Tratamento medicamentoso

A primeira linha de tratamento para sintomas de bexiga hiperativa compreende o tratamento comportamental e os antimuscarínicos⁽²⁾. A capacidade dos antimuscarínicos de cruzar a barreira hematoencefálica e se ligar a receptores M1 no cérebro varia de acordo com as características farmacológicas de cada agente. Por exemplo, a oxibutinina atravessa a barreira hematoencefálica com relativa facilidade e também se liga aos receptores M1. Um ensaio clínico controlado por placebo documentou a deterioração da memória a curto prazo, em um nível equivalente ao envelhecimento do cérebro ao longo de dez anos, quando se administraram 10 mg de oxibutinina de liberação prolongada via oral durante três semanas em indivíduos com idade superior a 60 anos⁽³²⁾. De outro lado, o cloreto de tróspium é relativamente impermeável à barreira hematoencefálica, conforme demonstrado por Staskin et al., em estudo que avaliou pessoas hígdas com mais de 70 anos⁽³³⁾. A darifenacina e a solifenacina cruzam a barreira hematoencefálica, mas ligam-se menos



aos receptores M1 e, portanto, estão associadas a menos efeitos colaterais sobre o SNC que o esperado⁽²⁾. A propiverina cruza a barreira hematoencefálica em pequeno grau⁽³⁴⁾. Entretanto, deve-se ter em mente que as evidências que apoiam essas considerações quanto ao perfil de segurança cognitiva dos antimuscarínicos são limitadas⁽³⁵⁾. Sempre que se considera o tratamento com antimuscarínicos em pacientes idosos (com ou sem disfunção cognitiva), deve-se avaliar o potencial efeito dessa classe medicamentosa no sistema nervoso central. Para informações sobre posologia dos diferentes agentes antimuscarínicos, favor buscar o capítulo intitulado “Tratamento Farmacológico das Disfunções Neurogênicas do Trato Urinário Inferior”.

Em geral, o déficit cognitivo induzido por antimuscarínicos é considerado reversível quando se suspende o tratamento. Entretanto, evidências recentes sugerem que o uso de medicamentos com propriedades anticolinérgicas, tais como antimuscarínicos, para o tratamento da bexiga, pode estar associado com risco aumentado de demência⁽³⁶⁾. Uma relação de causalidade ainda não foi devidamente esclarecida nesse contexto.

Os efeitos colaterais dos antimuscarínicos sobre o sistema nervoso central são mais evidentes quando prescritos a pacientes que já estão recebendo inibidores da acetilcolinesterase (IACN). Estes medicamentos geralmente são prescritos como primeira linha de tratamento para deter o déficit cognitivo em pacientes com demência. De outro lado, existem evidências conflitantes que sugerem que os IACN podem influenciar as funções do trato urinário inferior. Starr et al. relataram que a rivastigmina e a donepezila (inibidores de colinesterase) podem piorar a incontinência urinária na doença de Alzheimer⁽³⁷⁾.

Conclusões

Tipos diferentes de demência podem causar LUTS em momentos distintos ao longo do curso da doença e necessitam de tratamento individualizado. A gravidade da incontinência urinária é fortemente associada ao estado geral do paciente e ao grau de comprometimento físico. Apesar da alta prevalência de LUTS em pacientes com demência, faltam dados de alta qualidade para orientar a escolha de estratégias de tratamento nessa população. O tratamento agressivo e extensivo dos LUTS, incluindo opções de tratamento cirúrgico minimamente invasivo (exemplo: aplicação de toxina botulínica no detrusor), deve ser reservado aos pacientes com bom estado geral e de deambulação. O tratamento comportamental, incluindo o treinamento vesical e a micção programada, pode ser especialmente útil para pacientes com incontinência urinária relacionada à doença de Alzheimer (unawareness urinary incontinence). O uso de antimuscarínicos que não cruzam facilmente a barreira hematoencefálica ou mais seletivos para receptores M2/M3 parece ser mais adequado. Por outro lado, evidências atuais sugerem que os antimuscarínicos, especialmente a oxibutinina, podem estar associados a deterioração cognitiva, devido ao efeito antagonista sobre os receptores M1 no cérebro. Apesar de não existirem estudos quanto ao uso de beta-3 agonistas para pacientes com demência, essa classe medicamentosa parece ser atrativa quando se considera o perfil de segurança cognitiva e representa um campo aberto para pesquisa.



Referências

1. Podcasy JL, Epperson CN. Considering sex and gender in Alzheimer disease and other dementias. *Dialogues Clin Neurosci.* 2016; 18(4):437-46.
2. Averbeck MA, Altaweel W, Manu-Marin A, Madersbacher H. Management of LUTS in patients with dementia and associated disorders. *NeuroUrol Urodyn.* 2017; 36(2):245-52.
3. Haruta H, Sakakibara R, Ogata T, Panicker J, Fowler CJ, Tateno F, et al. Inhibitory control task is decreased in vascular incontinence patients. *Clin Auton Res.* 2013; 23(2):85-9.
4. Kotsoris H, Barclay LL, Kheifets S, Hulyalkar A, Dougherty J. Urinary and gait disturbances as markers for early multi-infarct dementia. *Stroke.* 1987; 18(1):138-41.
5. Mijajlović MD, Pavlović A, Brainin M, Heiss WD, Quinn TJ, Ihle-Hansen HB, et al. Post-stroke dementia - a comprehensive review. *BMC Med.* 2017; 15(1):11.
6. Strong K, Mathers C, Bonita R. Preventing stroke: saving lives around the world. *Lancet Neurol.* 2007; 6(2):182-7.
7. McKeivitt C, Fudge N, Redfern J, Sheldenkar A, Crichton S, Rudd AR, et al. Self-reported long-term needs after stroke. *Stroke.* 2011; 42(5):1398-403.
8. Fride Y, Adami T, Maeir A, Ben Assayag E, Bornstein NM, Korczyn AD, et al. What are the correlates of cognition and participation to return to work after first ever mild stroke? *Top Stroke Rehabil.* 2015; 22(5):317-25.
9. Vann Jones SA, O'Brien JT. The prevalence and incidence of dementia with Lewy bodies: a systematic review of population and clinical studies. *Psychol Med.* 2014; 44(4):673-83.
10. Onyike CU, Diehl-Schmid J. The epidemiology of frontotemporal dementia. *Int Rev Psychiatry.* 2013; 25(2):130-7.
11. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di Carlo A, Breteler MM, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology.* 2000; 54(11 Suppl 5):S4-9.
12. de Pedro-Cuesta J, Virués-Ortega J, Vega S, Seijo-Martínez M, Saz P, Rodríguez F, et al. Prevalence of dementia and major dementia subtypes in Spanish populations: a reanalysis of dementia prevalence surveys, 1990-2008. *BMC Neurol.* 2009; 9:55.
13. Na HR, Park MH, Cho ST, Lee BC, Park S, Kim KH, et al. Urinary incontinence in Alzheimer's disease is associated with Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes and Barthel Activities of Daily Living. *Asia Pac Psychiatry.* 2015; 7(1):113-20.
14. Toba K, Ouchi Y, Orimo H, Iimura O, Sasaki H, Nakamura Y, et al. Urinary incontinence in elderly inpatients in Japan: a comparison between general and geriatric hospitals. *Aging (Milano).* 1996; 8(1):47-54.
15. Campbell AJ, Reinken J, McCosh L. Incontinence in the elderly: prevalence and prognosis. *Age Ageing.* 1985; 14(2):65-70.
16. Horimoto Y, Matsumoto M, Akatsu H, Ikari H, Kojima K, Yamamoto T, et al. Autonomic dysfunctions in dementia with Lewy bodies. *J Neurol.* 2003; 250(5):530-3.
17. Grant RL, Drennan VM, Rait G, Petersen I, Iliffe S. First diagnosis and management of incontinence in older people with and without dementia in primary care: a cohort study using The Health Improvement Network primary care database. *PLoS Med.* 2013; 10(8):e1001505.
18. Sakakibara R, Ito T, Uchiyama T, Asahina M, Liu Z, Yamamoto T, et al. Lower urinary tract function in dementia of Lewy body type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005; 76(5):729-32.
19. Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T, Yamanishi T. Urinary function in elderly people with and without leukoaraiosis: relation to cognitive and gait function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999; 67(5):658-60.
20. Sugiyama T, Hashimoto K, Kiwamoto H, Ohnishi N, Esa A, Park YC, et al. Urinary incontinence in senile dementia of the Alzheimer type (SDAT). *Int J Urol.* 1994; 1(4):337-40.
21. Burns A, Jacoby R, Levy R. Psychiatric phenomena in Alzheimer's disease. IV: Disorders of behaviour. *Br J Psychiatry.* 1990; 157:86-94.
22. Ransmayr GN, Holliger S, Schletterer K, Heidler H, Deibl M, Poewe W, et al. Lower urinary tract symptoms in dementia with Lewy bodies, Parkinson disease, and Alzheimer disease. *Neurology.* 2008; 70(4):299-303.



23. Leung KS, Ng MF, Pang FC, Au SY. Urinary incontinence: an ignored problem in elderly patients. *Hong Kong Med J.* 1997; 3(1):27-33.
24. Del-Ser T, Munoz DG, Hachinski V. Temporal pattern of cognitive decline and incontinence is different in Alzheimer's disease and diffuse Lewy body disease. *Neurology.* 1996; 46(3):682-6.
25. Sakakibara R, Kanda T, Sekido T, Uchiyama T, Awa Y, Ito T, et al. Mechanism of bladder dysfunction in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurourol Urodyn.* 2008; 27(6):507-10.
26. Piccini C, Bracco L, Falcini M, Pracucci G, Amaducci L. Natural history of Alzheimer's disease: prognostic value of plateaux. *J Neurol Sci.* 1995; 131(2):177-82.
27. Ahlberg J, Norlén L, Blomstrand C, Wikkelsö C. Outcome of shunt operation on urinary incontinence in normal pressure hydrocephalus predicted by lumbar puncture. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988; 51(1):105-8.
28. Sakakibara R, Panicker J, Fowler CJ, Tateno F, Kishi M, Tsuyuzaki Y, et al. Vascular incontinence: incontinence in the elderly due to ischemic white matter changes. *Neurol Int.* 2012; 4(2):e13.
29. Hutchinson S, Leger-Krall S, Skodol Wilson H. Toileting: a biobehavioral challenge in Alzheimer's dementia care. *J Gerontol Nurs.* 1996; 22(10):18-27.
30. Tariot PN. Medical management of advanced dementia. *J Am Geriatr Soc.* 2003; 51(5 Suppl Dementia):S305-13.
31. Eustice S, Roe B, Paterson J. Prompted voiding for the management of urinary incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(2):CD002113.
32. Kay G, Crook T, Rebeda L, Lima R, Ebinger U, Arguinzoniz M, et al. Differential effects of the antimuscarinic agents darifenacin and oxybutynin ER on memory in older subjects. *Eur Urol.* 2006; 50(2):317-26.
33. Staskin D, Kay G, Tannenbaum C, Goldman HB, Bhashi K, Ling J, et al. Trospium chloride has no effect on memory testing and is assay undetectable in the central nervous system of older patients with overactive bladder. *Int J Clin Pract.* 2010; 64(9):1294-300.
34. Sakakibara R, Ogata T, Uchiyama T, Kishi M, Ogawa E, Isaka S, et al. How to manage overactive bladder in elderly individuals with dementia? A combined use of donepezil, a central acetylcholinesterase inhibitor, and propiverine, a peripheral muscarine receptor antagonist. *J Am Geriatr Soc.* 2009; 57(8):1515-7.
35. Isik AT, Celik T, Bozoglu E, Doruk H. Trospium and cognition in patients with late onset Alzheimer disease. *J Nutr Health Aging.* 2009; 13(8):672-6.
36. Gray SL, Anderson ML, Dublin S, Hanlon JT, Hubbard R, Walker R, et al. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA internal medicine.* 2015; 175(3):401-7.
37. Starr JM. Cholinesterase inhibitor treatment and urinary incontinence in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc.* 2007; 55(5):800-1.





7. ESCLEROSE MÚLTIPLA

Autores: Ailton Fernandes, Ulrich Mehnert

Introdução

A esclerose múltipla (EM) é uma doença desmielinizante, progressiva, do sistema nervoso central. Afeta principalmente adultos entre 20 e 50 anos de idade, com uma incidência duas vezes maior em mulheres. O processo desmielinizante na maioria das vezes envolve os tratos corticoespinal lateral (piramidal) e reticuloespinal da medula cervical, e não é de surpreender que a disfunção do trato urinário inferior e a disfunção esfinteriana estejam tão presentes. EM causa sintomas do trato urinário inferior (do inglês: lower urinary tract symptoms – LUTS) em 34-99% dos pacientes durante a evolução da doença⁽¹⁻³⁾. Essa incidência se relaciona com a gravidade da doença neurológica e pode ter grande impacto na qualidade de vida^(3,4).

Avaliação

LUTS podem ser as únicas queixas no início da doença ou serem parte de um complexo de sintomas em até 15% dos pacientes. Esses podem ocorrer na forma de retenção urinária aguda de causa desconhecida, sintomas de armazenamento de início súbito, especialmente urgência miccional e aumento da frequência urinária⁽⁵⁾.





A natureza dos sintomas urinários difere entre os sexos. Queixas como hesitação, intermitência ou jato fraco e sensação de esvaziamento incompleto são mais frequentemente observadas em homens, enquanto a incontinência de urgência é mais frequente em mulheres. LUTS de armazenamento, como urgência, frequência e noctúria, são igualmente encontrados em ambos os sexos⁽²⁾.

Conforme a doença neurológica progride, a disfunção miccional pode tornar-se mais intensa. O esvaziamento vesical ineficaz (no contexto de piora da paraparesia), infecções recorrentes do trato urinário, espasticidade, redução da motilidade em geral e, algumas vezes, déficit cognitivo compõem o quadro evolutivo. Ao contrário da disfunção miccional observada após a lesão traumática da medula espinhal, a esclerose múltipla causa menos frequentemente comprometimento do trato urinário superior⁽⁶⁾. Entretanto, esse fato também pode sofrer alteração com a progressão da doença⁽⁷⁾.

Para identificação dos sintomas e de sua relação com a doença, alguns aspectos devem ser observados:

- A gravidade dos LUTS geralmente se correlaciona com o grau de envolvimento da medula espinhal e, portanto, o nível geral de deficiência do paciente;
- LUTS podem estar presentes antes do diagnóstico de EM;
- Os LUTS mais frequentes causados por EM são:

Sintomas de armazenamento:

frequência/urgência (32% a 99%) e incontinência (19% a 80%)⁽¹⁾;

Sintomas miccionais:

esvaziamento vesical incompleto/retenção urinária em 8% a 74%⁽¹⁾;

- LUTS podem também piorar após recidiva e remissão ou, mais frequentemente, ser progressivos (característica da EM).

Avaliação clínica e exames auxiliares

Além dos LUTS, a história clínica deve incluir análise da função intestinal, da função sexual, comorbidades, uso de medicamentos e tratamentos anteriores.

Fatores como mobilidade, função das mãos, função cognitiva, apoio social e estilo de vida devem ser avaliados, já que afetarão o manejo posterior dos LUTS.

Aspectos importantes

1. Exame físico:

- exame do abdome e da genitália externa é importante;
- espasticidade do assoalho pélvico está frequentemente presente nos pacientes com dissinergia detrusor-esfincteriana (DDE), mas não é observada em pacientes com hiperatividade do detrusor isolada; a hipoatividade esfincteriana, relativamente rara, ocorre em menos de 15% dos pacientes⁽⁸⁾ e poderia contribuir ou predispor os pacientes à incontinência urinária de esforço;
- exame vaginal ou retal se indicado clinicamente (por exemplo, para pesquisa de prolapso do assoalho pélvico, impaction fecal ou alterações do tônus anal).
- pesquisa do reflexo BC e sensibilidade perineogenital;





2. Exame de urina:

Indicado para verificação da ocorrência de hematúria e infecção do trato urinário (ITU). Comprovada ITU, deve-se proceder ao tratamento com antibiótico. Cuidado com a colonização bacteriana. Não tratar bacteriúria assintomática!

3. Diário miccional:

Ferramenta importante principalmente para pacientes com predominância de sintomas de armazenamento.

4. Avaliação não invasiva do resíduo urinário pós-miccional (RPM) (exemplo: ultrassonografia):

Considerar a obtenção de várias medidas para verificar o esvaziamento vesical em momentos e circunstâncias diferentes.

5. Urofluxometria (incluindo medida do volume de urina residual):

É uma ferramenta simples e útil para triagem e seguimento do padrão miccional daqueles pacientes que urinam voluntariamente.

6. Ultrassonografia renal:

A ultrassonografia renal é um exame não invasivo que fornece informações úteis quanto à integridade do trato urinário superior. Deve ser realizada periodicamente (anualmente).

7. Estudo urodinâmico:

A cistometria de enchimento é o exame neurológico mais adequado para avaliar a fase de armazenamento e detectar disfunções do trato urinário inferior. Embora não seja obrigatória em todos os pacientes com EM, permite a identificação da origem dos LUTS e de fatores de risco para deterioração do trato urinário superior.

Alterações da dinâmica vesicoesfincteriana detectáveis pela urodinâmica são comuns em EM (Tabela 1). Desse modo, deve-se indicar avaliação urodinâmica, entre pacientes com LUTS refratários ao tratamento clínico, àqueles com complicações do trato urinário (exemplo: RPM elevado; dilatação renal) e também antes da realização de algum tipo de tratamento cirúrgico para disfunção miccional.

O achado mais comum na cistometria de pacientes com EM é a hiperatividade do detrusor. Essa é comumente complicada pela DDE, potencialmente lesiva na dependência de outros fatores como complacência vesical, níveis pressóricos intravesicais e capacidade de esvaziamento vesical. (*Para mais informações sobre diagnóstico, consultar os capítulos 4 e 5 da Seção Básica)

Os principais parâmetros que predisõem os pacientes com EM a complicações urológicas são a DDE em homens, pressão alta do detrusor durante o enchimento e cateter de demora.

Tabela 1: Alterações urodinâmicas encontradas em pacientes com EM(1)

ACHADOS URODINÂMICOS	INCIDÊNCIA EM PACIENTES COM EM [%]
Hiperatividade do detrusor	43 a 99
Dissinergia detrusor-esfincteriana (DDE)	5 a 83
Hipoatividade do detrusor	0 a 40
Nenhuma	10

EM (esclerose múltipla)





Tratamento

As tendências de tratamento são descritas em alguns consensos de sociedades internacionais, os quais estão disponíveis na literatura. Entretanto, elas diferem em alguns aspectos, especialmente em relação ao diagnóstico e seguimento. Como a doença neurológica de base ainda não é curável, o tratamento atual da disfunção do trato urinário inferior é baseado nos sintomas e nos achados urodinâmicos.

Tratamentos de primeira linha

Utilizam-se: terapia comportamental, medicações isoladas, agentes antimuscarínicos para diminuir a hiperatividade do detrusor (associados ou não a cateterismo intermitente/CI), ou CI isolado.

1- Abordagem comportamental/fisioterápica

Reeducação vesical e exercícios pélvicos podem melhorar substancialmente a qualidade de vida^(9,10).

2- Antimuscarínicos

- Apesar de existirem poucas evidências sobre o uso de antimuscarínicos em pacientes com EM⁽¹¹⁾, eles são eficientes no tratamento da hiperatividade neurogênica do detrusor⁽¹²⁾.
- Administrar antimuscarínicos a pacientes com sintomas de bexiga hiperativa, como frequência aumentada, urgência, incontinência urinária de urgência, e àqueles com incontinência cuja cistometria mostra hiperatividade do detrusor.
- Considerar a medida da urina residual pós-miccional em pacientes que não estejam usando cateterismo intermitente antes e depois de iniciar o tratamento com antimuscarínicos. Isso é particularmente importante se os sintomas do paciente indicam que pode haver esvaziamento incompleto.
- Antimuscarínicos que facilmente atravessam a barreira hemato-encefálica (por exemplo, oxibutinina) têm o potencial de causar efeitos colaterais relativos ao sistema nervoso central (por exemplo, confusão). A droga antimuscarínica supostamente menos permeável à barreira hematoencefálica é o cloreto de trospium, por ser uma amina quaternária. (*Para mais detalhes, vide capítulo “Tratamento Farmacológico”.)
- Podem causar ou piorar a constipação.
- No Brasil, as drogas licenciadas são a oxibutinina, tolterodina, solifenacina e darifenacina.
- Agonistas de receptores beta-3 podem ser um tratamento alternativo aos antimuscarínicos. A mirabegrona é a única droga atualmente disponível e licenciada para pacientes com sintomas de bexiga hiperativa idiopática, mas ainda não existem dados robustos disponíveis sobre seu uso em disfunção neurogênica do trato inferior.
- O tratamento combinado com antimuscarínicos e beta-3 agonistas representa um campo interessante de pesquisa para pacientes refratários ao tratamento medicamentoso em monoterapia^(13,14).

3- Desmopressina

A desmopressina suprime temporariamente a diurese e pode ser uma opção ao tratamento da noctúria em pacientes com o diagnóstico de poliúria noturna. A poliúria noturna é evidenciada pela análise dos dados do diário miccional, e o seu tratamento





com esse análogo da vasopressina é mais efetivo em pacientes com capacidade vesical funcional preservada⁽¹⁵⁾.

4- **Cateterismo vesical intermitente (CI)**

Usualmente, indica-se CI a pacientes com volume de urina residual acima de 100 ml. A frequência deve ser adaptada de acordo com esse volume. Caso persistam sintomas como frequência ou urgência, e/ou a cistometria mostre hiperatividade do detrusor, devem ser administradas conjuntamente drogas antimuscarínicas (Figura 1). A maneira eficaz de melhorar o esvaziamento vesical é o CI. Existem relatos de que os alfabloqueadores podem reduzir os volumes residuais⁽¹⁶⁾. Entretanto, a impressão clínica sobre a utilidade desses medicamentos no cenário em questão não é substancial. Possivelmente, essa relativa ineficiência dos alfabloqueadores em EM ocorre porque o esvaziamento incompleto frequentemente resulta de uma combinação de hipocontratilidade do detrusor e dissinergia do esfíncter uretral externo, disfunção para a qual os alfabloqueadores não são efetivos⁽¹⁷⁾.

Tratamentos de segunda linha

Para pacientes refratários aos tratamentos iniciais, tornam-se necessários tratamentos de segunda linha (Figura 2):

1. **Toxina botulínica tipo A**

- Existe melhora significativa de LUTS de armazenamento em pacientes com EM após a injeção intradetrusor de toxina A botulínica^(18,19).
- A dose de toxina onabotulínica comumente utilizada para tratar hiperatividade neurogênica do detrusor em pacientes com EM é a de 200 UI⁽²⁰⁾. Alguns pacientes selecionados podem utilizar doses inferiores⁽²¹⁾.
- Considerar e discutir o risco de elevação do resíduo urinário pós-miccional e retenção urinária.
- Treinar autocateterismo intermitente antes do procedimento.
- Há risco de ITU após injeção detrusora de toxina botulínica. Um estudo relatou 7% de infecção sintomática do trato urinário pós-procedimento em pacientes sem antibioticoterapia profilática prévia⁽²²⁾. A conclusão do estudo, que sugere o uso de antibióticos profiláticos, é altamente questionável, já que 93% dos pacientes seriam tratados desnecessariamente com antibiótico.

2. **Estimulação do nervo tibial por via percutânea (PTNS) ou transcutânea (TTNS)**

É uma forma de neuromodulação externa e temporária através da aplicação de corrente elétrica no nervo tibial próximo ao maléolo medial. O nervo tibial deriva das raízes S3 que também contêm nervos que controlam o detrusor e o assoalho pélvico.

- Esta técnica tem a vantagem de ser menos invasiva do que a neuromodulação sacral.
- Os resultados da PTNS somente são obtidos após várias sessões de estimulação.
- O protocolo com 12 sessões semanais consecutivas parece ser eficaz e leva a uma melhoria persistente⁽²³⁻²⁵⁾.
- A técnica com mais evidências na literatura é a percutânea. Embora aparentemente útil, a estimulação do nervo tibial por via percutânea não está disponível em nosso meio.



3. Neuromodulação sacral (NMS)

- A neuromodulação sacral está bem estabelecida para o tratamento da disfunção não neurogênica do trato inferior refratária aos tratamentos clínicos. O método tem sido explorado em caráter off-label para as disfunções de etiologia neurogênica nos últimos anos. Entretanto, não existem evidências convincentes, já que os resultados de estudos randomizados ainda estão pendentes^(26,27).
- Apesar disso, os resultados obtidos a partir de séries de casos sugerem que a NMS é segura e pode ser eficaz no tratamento de LUTS em pacientes com EM⁽²⁸⁻³⁰⁾.
- Estudos controlados são necessários para confirmar o papel da NMS em EM.

Tratamentos terciários

Derivação urinária

Como último recurso, se todos os tratamentos falharem em tratar adequadamente os sintomas e/ou prevenir a deterioração do trato urinário superior, podem ser necessárias opções cirúrgicas como cistoplastia para ampliação vesical, estoma cateterizável ou conduto ileal^(31,32). As derivações continentas e cateterizáveis terão mais sentido se o CI puder ser adequadamente realizado pelos pacientes.

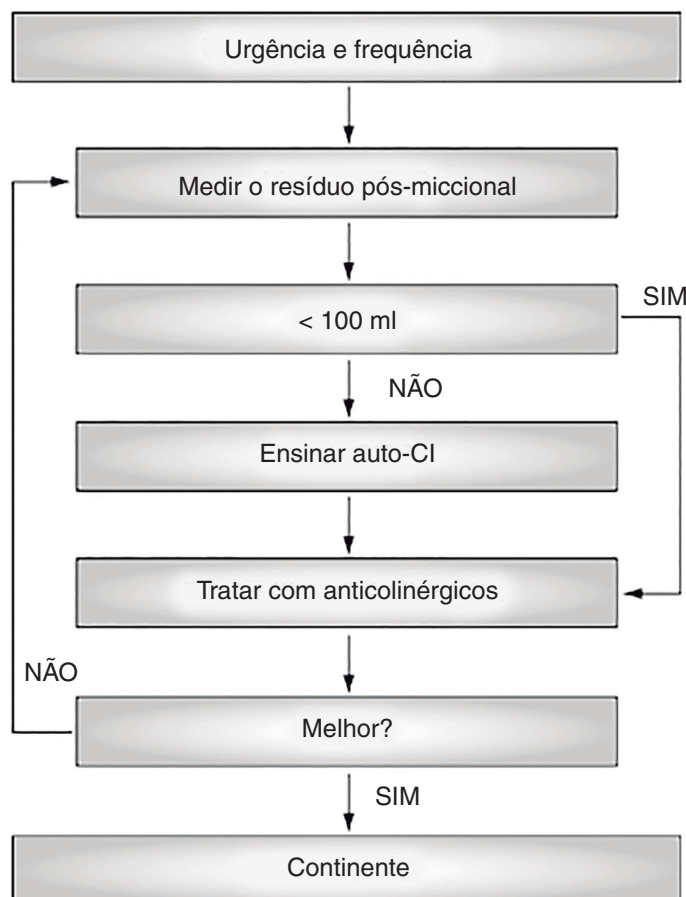
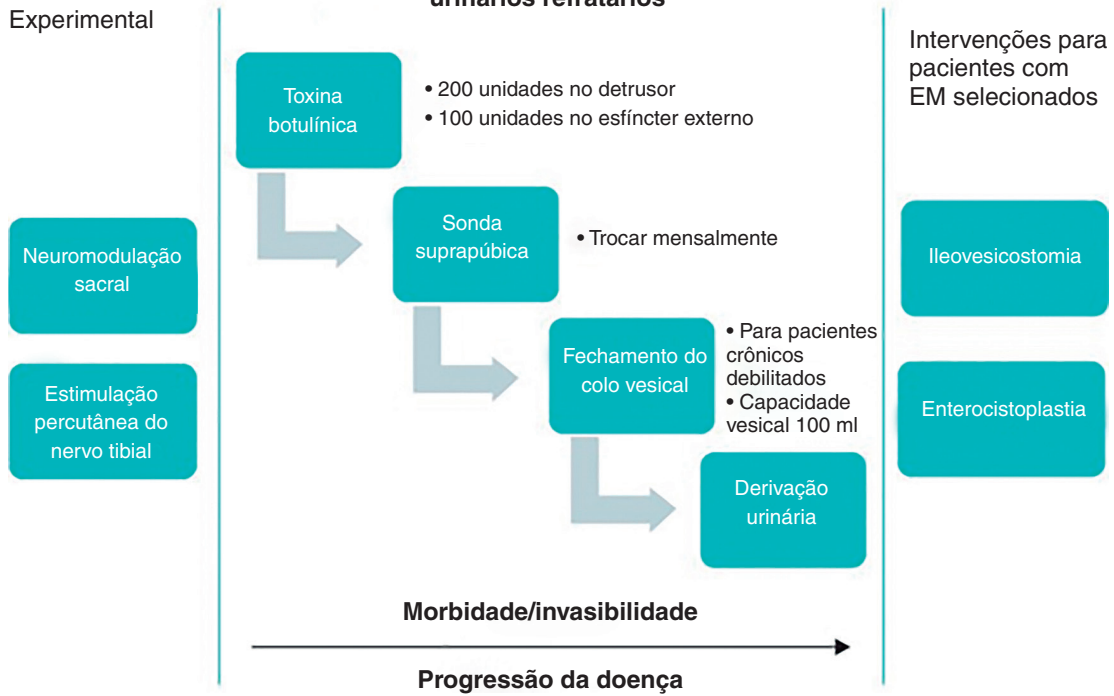


Figura 1. Urgência e frequência
Fonte: Panicker JN, Fowler CJ. *Handb Clin Neurol*. 2015;130:371-81





Intervenções secundárias e terciárias para pacientes com EM com sintomas urinários refratários



Fonte: *Investig Clin Urol.* 2016 Nov; 57(6):377-383. Epub 2016 Oct 24.
 Tratamentos secundários e terciários para pacientes com esclerose múltipla e sintomas urinários.
 Tracey JM1, Stoffel JT1.





Referências

1. de Seze M, Ruffion A, Denys P, Joseph PA, Perrouin-Verbe B, Genulf. The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the literature and proposal of management guidelines. *Mult Scler.* 2007; 13(7):915-28.
2. Khalaf KM, Coyne KS, Globe DR, Armstrong EP, Malone DC, Burks J. Lower urinary tract symptom prevalence and management among patients with multiple sclerosis. *Int J MS Care.* 2015; 17(1):14-25.
3. Zecca C, Riccitelli GC, Disanto G, Singh A, Digesu GA, Panicari L, et al. Urinary incontinence in multiple sclerosis: prevalence, severity and impact on patients' quality of life. *Eur J Neurol.* 2016; 23(7):1228-34.
4. Khalaf KM, Coyne KS, Globe DR, Malone DC, Armstrong EP, Patel V, et al. The impact of lower urinary tract symptoms on health-related quality of life among patients with multiple sclerosis. *Neurourol Urodyn.* 2016; 35(1):48-54.
5. De Ridder D, Van Der Aa F, Debruyne J, D'Hooghe M B, Dubois B, Guillaume D, et al. Consensus guidelines on the neurologist's role in the management of neurogenic lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013; 115(10):2033-40.
6. Fletcher SG, Dillon BE, Gilchrist AS, Haverkorn RM, Yan J, Frohman EM, et al. Renal deterioration in multiple sclerosis patients with neurovesical dysfunction. *Mult Scler.* 2013; 19(9):1169-74.
7. Ineichen BV, Schneider MP, Hlavica M, Hagenbuch N, Linnebank M, Kessler TM. High EDSS can predict risk for upper urinary tract damage in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017:1352458517703801.
8. Litwiller SE, Frohman EM, Zimmern PE. Multiple sclerosis and the urologist. *J Urol.* 1999; 161(3):743-57.
9. De Ridder D, Vermeulen C, Ketelaer P, Van Poppel H, Baert L. Pelvic floor rehabilitation in multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg.* 1999; 99(1):61-4.
10. Lucio AC, Campos RM, Perissinotto MC, Miyaoka R, Damasceno BP, D'Ancona C A. Pelvic floor muscle training in the treatment of lower urinary tract dysfunction in women with multiple sclerosis. *Neurourol Urodyn.* 2010; 29(8):1410-3.
11. Nicholas RS, Friede T, Hollis S, Young CA. Anticholinergics for urinary symptoms in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(1):CD004193.
12. Madhuvrata P, Singh M, Hasafa Z, Abdel-Fattah M. Anticholinergic drugs for adult neurogenic detrusor overactivity: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2012; 62(5):816-30.
13. Abrams P, Kelleher C, Staskin D, Rechberger T, Kay R, Martina R, et al. Combination treatment with mirabegron and solifenacin in patients with overactive bladder: efficacy and safety results from a randomised, double-blind, dose-ranging, phase 2 study (Symphony). *Eur Urol.* 2015; 67(3):577-88.
14. Drake MJ, Chapple C, Esen AA, Athanasiou S, Cambroner J, Mitcheson D, et al. Efficacy and Safety of Mirabegron Add-on Therapy to Solifenacin in Incontinent Overactive Bladder Patients with an Inadequate Response to Initial 4-Week Solifenacin Monotherapy: A Randomised Double-blind Multicentre Phase 3B Study (BESIDE). *Eur Urol.* 2016; 70(1):136-45.
15. Zahariou A, Karamouti M, Karagiannis G, Papaioannou P. Maximal bladder capacity is a positive predictor of response to desmopressin treatment in patients with MS and nocturia. *Int Urol Nephrol.* 2008; 40(1):65-9.
16. O'Riordan JI, Doherty C, Javed M, Brophy D, Hutchinson M, Quinlan D. Do alpha-blockers have a role in lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis? *J Urol.* 1995; 153(4):1114-6.
17. Schwinn DA. Novel role for alpha1-adrenergic receptor subtypes in lower urinary tract symptoms. *BJU Int.* 2000; 86 Suppl 2:11-20; discussion -2.
18. Schurch B, Carda S. OnabotulinumtoxinA and multiple sclerosis. *Ann Phys Rehabil Med.* 2014; 57(5):302-14.
19. Khan S, Game X, Kalsi V, Gonzales G, Panicker J, Elneil S, et al. Long-term effect on quality of life of repeat detrusor injections of botulinum neurotoxin-A for detrusor overactivity in patients with multiple sclerosis. *J Urol.* 2011; 185(4):1344-9.
20. Cruz F, Herschorn S, Aliotta P, Brin M, Thompson C, Lam W, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: a ran-





- domised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol.* 2011; 60(4):742-50.
21. Mehnert U, Birzele J, Reuter K, Schurch B. The effect of botulinum toxin type a on overactive bladder symptoms in patients with multiple sclerosis: a pilot study. *J Urol.* 2010; 184(3):1011-6.
 22. Mouttalib S, Khan S, Castel-Lacanal E, Guillotreau J, De Boissezon X, Malavaud B, et al. Risk of urinary tract infection after detrusor botulinum toxin A injections for refractory neurogenic detrusor overactivity in patients with no antibiotic treatment. *BJU Int.* 2010; 106(11):1677-80.
 23. de Seze M, Raibaut P, Gallien P, Even-Schneider A, Denys P, Bonniaud V, et al. Transcutaneous posterior tibial nerve stimulation for treatment of the overactive bladder syndrome in multiple sclerosis: results of a multicenter prospective study. *Neurourol Urodyn.* 2011; 30(3):306-11.
 24. Zecca C, Digesu GA, Robshaw P, Singh A, Elneil S, Gobbi C. Maintenance percutaneous posterior nerve stimulation for refractory lower urinary tract symptoms in patients with multiple sclerosis: an open label, multicenter, prospective study. *J Urol.* 2014; 191(3):697-702.
 25. Canbaz Kabay S, Kabay S, Mestan E, Cetiner M, Ayas S, Sevim M, et al. Long term sustained therapeutic effects of percutaneous posterior tibial nerve stimulation treatment of neurogenic overactive bladder in multiple sclerosis patients: 12-months results. *Neurourol Urodyn.* 2017; 36(1):104-10.
 26. Kessler TM, La Ramboise D, Trelle S, Fowler CJ, Kiss G, Pannek J, et al. Sacral neuromodulation for neurogenic lower urinary tract dysfunction: systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2010; 58(6):865-74.
 27. Knupfer SC, Liechti MD, Mordasini L, Abt D, Engeler DS, Wollner J, et al. Protocol for a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial investigating sacral neuromodulation for neurogenic lower urinary tract dysfunction. *BMC Urol.* 2014; 14:65.
 28. Engeler DS, Meyer D, Abt D, Muller S, Schmid HP. Sacral neuromodulation for the treatment of neurogenic lower urinary tract dysfunction caused by multiple sclerosis: a single-centre prospective series. *BMC Urol.* 2015; 15:105.
 29. Puccini F, Bhide A, Elneil S, Digesu GA. Sacral neuromodulation: an effective treatment for lower urinary tract symptoms in multiple sclerosis. *Int Urogynecol J.* 2016; 27(3):347-54.
 30. Minardi D, Muzzonigro G. Sacral neuromodulation in patients with multiple sclerosis. *World J Urol.* 2012; 30(1):123-8.
 31. DeLong J, Tighiouart H, Stoffel J. Urinary diversion/reconstruction for cases of catheter intolerant secondary progressive multiple sclerosis with refractory urinary symptoms. *J Urol.* 2011; 185(6):2201-6.
 32. Legrand G, Roupret M, Comperat E, Even-Schneider A, Denys P, Chartier-Kastler E. Functional outcomes after management of end-stage neurological bladder dysfunction with ileal conduit in a multiple sclerosis population: a monocentric experience. *Urology.* 2011; 78(4):937-41.



8. ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL

Autores: Luis Augusto Seabra Rios, Jalesh Panicker

Dados epidemiológicos

Os acidentes vasculares cerebrais (AVCs) são a terceira causa de morte no mundo ocidental depois do infarto do miocárdio e das neoplasias malignas. Ocorrem mais frequentemente acima dos 65 anos e têm um índice de sobrevivência de cinco anos de 56% em homens e 64% em mulheres.

Os AVCs são também causas comuns de disfunções miccionais. Vinte a 50% dos pacientes vítimas de AVC passam a apresentar sintomas miccionais e/ou incontinência urinária após o evento. Esses sintomas são mais comuns nas fases iniciais depois do evento agudo, com tendência a diminuir com a evolução do quadro. Nagayama e cols., em estudo epidemiológico clássico, relataram que mais da metade dos pacientes que sofreram AVC apresentava sintomas urinários três meses após o evento e que a incontinência urinária persistiu em 20 a 30% deles após seis meses⁽¹⁾.

No momento de maior comprometimento clínico após o AVC, verificou-se que 46% das mulheres e 37,3% dos homens estudados apresentavam incontinência urinária⁽²⁾. A incontinência urinária parece ser um fator prognóstico poderoso em vítimas de AVC. Pacientes com incontinência urinária sete dias após o AVC apresentaram menor sobrevivência e menor recuperação da independência funcional no acompanhamento de médio e longo prazos^(3,4). A perda da sensibilidade vesical também é considerada um fator associado de gravidade já que pacientes com incontinência urinária e ausência de sensibilidade vesical têm pior evolução do que aqueles que apresentam incontinência com preservação da percepção de enchimento da bexiga e do desejo miccional⁽⁵⁾.





Fisiopatologia e correlação topográfica dos sintomas urinários

Com base em conhecimentos da neurofisiologia miccional e em estudos clínicos, nos quais se utilizou avaliação urodinâmica em pacientes com antecedente de AVC, verificou-se que a causa principal dos sintomas urinários é a hiperatividade do detrusor. Esses mesmos estudos mostram que o reflexo miccional desses pacientes, embora disfuncional e prematuramente ativado, é coordenado. Dessa forma, é incomum a ocorrência de dissinergia detrusor-esfincteriana (DDE). A DDE é um fenômeno comum em lesões medulares suprassacrais e decorre da interrupção das fibras neuronais que fazem a conexão entre o centro medular (S2-S4) e os centros pontino-mesencefálicos controladores da micção e da continência. As lesões isquêmicas suprapontinas, portanto, não cursam com DDE, que ocorreu em pacientes com mielopatias e traumas raquimedulares.

A topografia da lesão cerebral é relevante, embora não haja consenso no que se refere à relação entre a gravidade dos sintomas urinários e o hemisfério cerebral acometido. Houve suspeita de que lesões do hemisfério cerebral direito ou do hemisfério dominante cursassem com maior prevalência de incontinência urinária. Contudo, Sakakibara e cols. não puderam confirmar essa correlação em estudo no qual pacientes vítimas de AVC foram avaliados com tomografia computadorizada e ressonância magnética. Esses autores concluíram que, independentemente da lateralidade, as lesões cerebrais mais anteriores (que atingem o lobo frontal anteromedial, suas vias descendentes e os gânglios da base) são as principais responsáveis pelas disfunções miccionais nesses pacientes⁽⁶⁻⁸⁾.

Lesões isquêmicas do tronco cerebral evoluem geralmente com maior probabilidade de dificuldade miccional e retenção urinária do que em pacientes com acometimento dos lobos frontais e temporais. Segundo estudo que avaliou 39 pacientes com AVCs de tronco, houve relato de sintomas urinários em 50% deles, sendo que a noctúria e os sintomas de esvaziamento vesical ocorreram em 28%, a retenção urinária em 21% e a incontinência urinária em apenas 8% nesse grupo⁽⁹⁾.

A incontinência urinária após AVCs é atribuída à falha dos mecanismos inibitórios centrais sobre os centros controladores da micção localizados no tronco cerebral e na medula espinhal. Lesões da porção anteromedial do lobo frontal, incluindo suas vias descendentes, e dos gânglios da base são as principais responsáveis pelas disfunções vesicais após isquemias cerebrais. Tornou-se claro também que prejuízos na sensibilidade vesical e na percepção do enchimento da bexiga podem exercer um papel importante na gênese de sintomas urinários e da incontinência urinária em vítimas de isquemia cerebral. Os pacientes com perda da sensibilidade vesical apresentam, em geral, lesões mais proeminentes do lobo parietal e menor comprometimento do lobo frontal.

Avaliação clínica

Os sintomas urinários mais prevalentes após AVCs são a noctúria e a incontinência urinária. Sakakibara e cols. relataram uma taxa de 53% de sintomas urinários três meses após AVCs em 72 pacientes avaliados desde a fase aguda da doença. A noctúria foi o sintoma mais comum nesse grupo, ocorrendo em 36% dos pacientes, enquanto a incontinência urinária de urgência acometeu 29% deles e a dificuldade de esvaziamento vesical, 25%. A retenção urinária foi vista em 6% dos pacientes na fase aguda da isquemia⁽⁸⁾.

Considerando os sintomas acima mencionados, deve-se realizar história clínica, exame físico e neurológico detalhados. A presença de globo vesical palpável sugere quadro de retenção urinária. Em pacientes do sexo masculino, o toque retal deve ser feito para verificar o volume prostático e a possibilidade de impactação fecal. O exame neurológico



rológico deve avaliar o tônus anal, a capacidade de contração voluntária do esfíncter anal e o reflexo bulbocavernoso.

Exame do sedimento urinário, urocultura e avaliação do resíduo pós-miccional são fundamentais antes da proposta de medidas terapêuticas.

Tratamento

O tratamento deve ser adequado à fase do AVC em que o paciente se encontra. Imediatamente após o quadro isquêmico devem ser adotadas medidas compatíveis com a situação clínica do paciente no momento. Usualmente, em unidade de terapia intensiva, recomenda-se o cateterismo vesical de demora ou cistostomia suprapúbica até que o quadro geral e o neurológico sejam estabilizados. Essa medida inicial visa à derivação urinária e auxilia no controle da diurese e do equilíbrio hídrico desses pacientes. Após essa fase, aqueles que evoluem com esvaziamento vesical inadequado e resíduo urinário pós-miccional elevado devem ser postos em regime de cateterismo vesical intermitente. Aqueles que após a retirada do cateter de demora se tornarem incontinentes e não apresentarem resíduo pós-miccional elevado devem ser observados apenas com uso protetores higiênicos ou coletores externos até que o quadro clínico permita a alta hospitalar.

Estabilizadas as situações neurológica e clínica, inicia-se a fase de diagnóstico urológico específico. Conforme mencionado acima, os dados clínicos e de exame físico associados ao diário miccional e ao exame urodinâmico permitirão uma caracterização precisa da disfunção remanescente em cada indivíduo.

Pacientes com quadros de retenção urinária persistente, incluindo aqueles com resíduo pós-miccional elevado e incontinência urinária por transbordamento, devem ser mantidos em regime de cateterismo vesical intermitente. O exame urodinâmico é de fundamental importância nesse grupo de pacientes uma vez que permite diferenciar aqueles com aconstritibilidade neurogênica do detrusor daqueles que apresentam obstrução infravesical. Nesse último grupo deverão ser considerados os tratamentos específicos para o quadro obstrutivo com vistas ao restabelecimento de micções espontâneas e interrupção do cateterismo intermitente.

Pacientes com predominância de sintomas urinários de armazenamento (frequência urinária elevada, urgência miccional, incontinência e noctúria), que usualmente demonstram hiperatividade detrusora ao exame urodinâmico, deverão ser tratados com técnicas de reeducação miccional, técnicas fisioterapêuticas (eletroestimulação e biofeedback) e medicamentos antimuscarínicos. Há que se considerar, entretanto, que os antimuscarínicos são potencialmente deletérios para a cognição, especialmente em indivíduos idosos, frágeis e com sintomas demenciais. Nesse contexto, a sua utilização deverá ser feita com cautela e, preferencialmente, com medicamentos que tenham menor potencial de permeação da barreira hematoencefálica (trospium, propiverina e darifenacina).

Recentemente o uso de agonistas beta-3 adrenérgicos (mirabegrona) para o tratamento da hiperatividade detrusora se tornou disponível em nosso meio. Embora os seus efeitos em pacientes com disfunção neurogênica do trato urinário inferior ainda não se encontrem bem definidos e estudados, essa alternativa terapêutica pode ser considerada uma opção atraente especificamente quando se considera o baixo índice de efeitos adversos dessa medicação.

A noctúria, o sintoma mais frequente em pacientes após AVC, deve ser avaliada detalhadamente através da confecção de diário miccional no sentido de verificar a ocorrência de poliúria noturna. Os pacientes com esse diagnóstico podem se beneficiar de análogos da vasopressina (DDAVP) com o objetivo de restabelecer o ciclo circadiano de produção urinária. Nesse contexto, a monitorização dos níveis de sódio plasmático é mandatária.





Em pacientes com hiperatividade detrusora refratária aos antimuscarínicos, a aplicação vesical de toxina botulínica é uma alternativa efetiva e segura. Diversos estudos e revisões sistemáticas têm sido publicados nos últimos anos atestando a efetividade da toxina botulínica em bexiga hiperativa neurogênica. Melhora clínica e urodinâmica podem ser antecipadas em porcentual elevado de pacientes submetidos a esse tratamento. A duração do efeito é variável e existem relatos na literatura sobre dependência da dose utilizada de seis a 16 meses. Usualmente as doses recomendadas em disfunções vesicais neurogênicas são de 200 a 300 unidades. Estudo que avaliou pacientes portadores de disfunção neurogênica do trato urinário inferior verificou que os resultados da toxina botulínica em indivíduos com sequelas de AVC foram inferiores àqueles observados em portadores de trauma raquimedular⁽¹⁰⁾. A toxina botulínica pode, entretanto, provocar elevação do resíduo urinário pós-miccional, e mesmo retenção urinária, especialmente em pacientes obstruídos. Por essa razão esses pacientes devem ser claramente advertidos e monitorados quanto a esses possíveis eventos adversos e à eventual necessidade de cateterismo vesical intermitente.

A neuromodulação sacral tem sido utilizada em pacientes com bexiga hiperativa não neurogênica refratária aos tratamentos clínicos. Em pacientes com doenças neurológicas, as evidências científicas são ainda restritas e a sua utilização é considerada off-label, em casos extremamente selecionados.

Pacientes do sexo masculino com obstrução prostática e vitimados por um quadro isquêmico cerebral devem ser avaliados com cautela. Sabe-se que pessoas com capacidade vesical reduzida e incapacidade de contrair voluntariamente o assoalho pélvico apresentam maior risco de desenvolver incontinência urinária após o procedimento desobstrutivo. Nesse grupo, além do exame neurológico adequado, a avaliação urodinâmica poderá contribuir de forma decisiva no sentido de avaliar a função detrusora, confirmar e quantificar a obstrução infravesical.



Referências

1. Nakayama H, Jorgensen H, Pedersen P, Raaschou H, Olsen T. Prevalence and risk factors of incontinence after stroke. *The Copenhagen Stroke Study. Stroke* 1997, 28:58-62.
2. Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M, et al. Sex differences in the clinical presentation, resource use, and 3-month outcome of acute stroke in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry. *Stroke* 2003 34: 1114-9.
3. Wade D, Hewer R. Outlook after an acute stroke: urinary incontinence and loss of consciousness compared in 532 patients. *Q J Med* 1985, 56: 601-8.
4. Barer D, Mitchell J. Predicting the outcome of acute stroke: do multivariate models help? *Q J Med* 1989, 70: 27-39.
5. Pettersen R, Stien R, Wyller T. Post stroke urinary incontinence with impaired awareness of the need to void: clinical and urodynamic features. *BJU Int* 2007 99:1073-7.
6. Kuroiwa Y, Tohgi H, Ono S, Itoh M. Frequency and urgency of micturition in hemiplegic patients: relationship to hemisphere laterality of lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1987 234: 100-2.
7. Maurice-Williams R. Micturition symptoms in frontal tumors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974 37:431-6.
8. Sakakibara R, Hattori T, Yasuda K, Yamanishi T. Micturitional disturbance after acute hemispheric stroke: analysis of the lesion site by CT and MRI. *J Neurol Sci* 1996, 137: 47-56.
9. Sakakibara R, Hattori T, Yasuda K, Yamanishi T. Micturitional disturbance and the pontine tegmental lesion: urodynamic and MRI analyses of vascular cases. *J Neurol Sci*. 1996 15. 141(1-2): 105-10.
10. Kuo H. Therapeutic effects of suburothelial injection of botulinum A toxin for neurogenic detrusor overactivity due to chronic cerebrovascular accident and spinal cord lesions. *Urology* 2006, 67:232-6.





9. NEUROPATIAS PERIFÉRICAS

Autores: Ricardo Reges, Ervin Kocjancic

Introdução

Neuropatias periféricas (NP) incluem condições patológicas que afetam os nervos periféricos e, portanto, distais à medula espinhal. Nervos motores, sensitivos, ou ambos, podem ser afetados. Existem diversas causas de NP com diferentes histórias naturais e prognósticos. NP podem causar disfunção miccional, intestinal e sexual. Os processos que afetam ou interrompem o arco reflexo periférico (coordenação entre a medula, bexiga e uretra) podem provocar disfunções de armazenamento ou de esvaziamento vesical, que lembram aquelas das lesões do segmento final da medula espinhal ou lesões de raízes nervosas. Geralmente o quadro funcional resultante é a hipo ou acontratilidade do detrusor associada ou não a déficits de complacência. O esfíncter liso pode tornar-se relativamente incompetente, e o esfíncter estriado pode exibir tônus residual fixo que não relaxa voluntariamente.

Com finalidade didática, discutiremos neste capítulo as causas mais comuns de NP relacionadas a disfunção miccional.

Cistopatia do diabetes

Tão logo o leitor considere uma associação entre disfunção miccional e neuropatia periférica, a hipótese diagnóstica que surge imediatamente é a cistopatia diabética (CD). De fato, existe uma alta prevalência de sintomas do trato urinário inferior (LUTS) em pacientes





com diabetes mellitus (DM). O DM é a causa mais comum de neuropatia periférica nas Américas e Europa. A CD é considerada como parte de um espectro de distúrbios autonômicos associados a DM, juntamente com hipotonia gastroesofágica, hiperidrose, disfunção erétil e alterações cardíacas autônomas⁽¹⁾. A presença de neuropatia periférica em pacientes com DM cursa com uma alta prevalência de anormalidades funcionais do trato urinário inferior (TUI) detectáveis nas avaliações urodinâmicas, mesmo na ausência de LUTS.

Classicamente, a disfunção miccional associada a CD inicialmente afeta as vias sensitivas aferentes, resultando em prejuízo da sensibilidade vesical⁽²⁾. Existem diversos fatores que podem contribuir para o impacto sensitivo, incluindo isquemia, metabolismo alterado de glicose e/ou formação de radicais livres. Os achados urodinâmicos clássicos incluem redução da sensibilidade vesical, aumento da capacidade cistométrica e elevação do resíduo urinário pós-miccional. Atualmente existem evidências de que tanto as neuropatias sensitivas como as motoras estão envolvidas na patogênese da disfunção do TUI em pacientes com DM.

Diversos estudos experimentais com modelos animais foram realizados para avaliar o impacto do DM no TUI. Com base nesses estudos, a fisiopatologia da disfunção vesical no DM pode ser atribuída a diversos fatores que incluem a superexpressão do receptor muscarínico (M_2), lesão neurológica direta, doença microvascular que induz a disfunção endotelial e liberação de óxido nítrico, aumento de espécies reativas de oxigênio, produção de diacilglicerol causando ativação da proteína C-quinase, e diminuição do fator de crescimento neuronal (FCN). Todos esses fatores podem contribuir para o déficit neurológico e muscular observado na CD. Como os diversos modelos animais mostraram padrões diferentes, são necessários estudos translacionais que melhor esclareçam pontos duvidosos dessa fisiopatologia.

Alguns autores relataram que os achados urodinâmicos observados na CD clássica não representam a forma prevalente de disfunção miccional encontrada em pacientes com DM. A CD clássica descrita como déficit sensitivo ocorreu em apenas 35% dos pacientes numa série de casos⁽³⁾. O principal ponto-chave que o leitor deve conhecer neste momento é que a CD não é uma doença estável ao longo do tempo. Na realidade, a DM na fase inicial afeta as vias aferentes sensitivas da bexiga, comprometendo a sensação vesical. Conforme a lesão progride, acontece um aumento gradual no intervalo entre as micções. Se o processo não for interrompido, haverá superdistensão do detrusor, levando a insuficiência do músculo liso detrusor (IMLD) no final da linha de tempo. Mais recentemente, a hiperatividade do detrusor (HD) foi citada como o achado mais frequente na urodinâmica. Foi feita a hipótese de que inicialmente a diurese osmótica induzida pela hiperglicemia causaria distensão da parede vesical e que a alta pressão resultante levaria a hipertrofia vesical compensatória. Esse estágio corresponderia clinicamente aos sintomas de armazenamento iniciais na evolução da doença⁽⁴⁾.

Em um levantamento compreendendo 182 pacientes com DM avaliados com estudo urodinâmico (UD), 100 (55%) apresentavam HD, 42 (23%) déficit da contratilidade do detrusor, 20 (11%) achados indeterminados, 19 (10%) hipoatividade do detrusor e 1 (1%) era normal. Observou-se obstrução intravesical em 66 pacientes (36%), todos homens (57%)⁽³⁾. Além das consequências habituais do DM, a presença de comorbidades como obstrução intravesical ou doença cerebrovascular pode levar a HD, observada no estudo urodinâmico.

Hérnia de disco

A disfunção miccional é uma complicação bem conhecida da doença discal lombar. A real incidência de disfunção miccional é desconhecida. Numa revisão da literatura, a incidência variou de 27% a 92%⁽⁵⁾.





Antes de discutirmos a fisiopatologia, é muito importante compreendermos a neuroanatomia da terminação distal da medula espinhal e de suas raízes nervosas. No adulto, os segmentos sacrais da medula espinhal estão localizados no nível do primeiro e segundo corpos vertebrais lombares. Essa terminação distal da medula espinhal é comumente chamada de cone medular. Os segmentos da medula espinhal são nomeados de acordo com o corpo vertebral do qual emerge a raiz nervosa no canal espinhal. Desse modo, apesar de o primeiro segmento sacral da medula espinhal estar localizado em L1, esta raiz nervosa corre no espaço subaracnoideo posterior para os corpos vertebrais L2-L5, até atingirem o primeiro corpo vertebral sacral, no qual deixam o canal. Assim, todos os nervos sacrais que se originam nos níveis L1 e L2 correm posteriormente aos corpos vertebrais lombares até atingirem seu local adequado de saída do canal espinhal. Esse grupo de nervos que corre na porção distal da medula espinhal é comumente conhecido como cauda equina. Os locais mais frequentes de prolapso de disco lombar são os níveis L4/5 e L5/S1. Como apenas 1-15% dos prolapsos de disco lombares são centrais, ocorre compressão das raízes espinhais somente em alguns casos. Mais frequentemente, os prolapsos do disco lombar são posterolaterais e não comprimem a cauda equina. Excepcionalmente, um grande prolapso posterolateral pode migrar medialmente e também causar compressão das raízes espinhais. Além da compressão direta, o disco prolapsado pode afetar os nervos sacrais por interferir com o fluxo sanguíneo na cauda equina.

A compressão dos ramos dos nervos lombares envolvidos no estímulo excitatório parassimpático do detrusor, no estímulo somático simpático do esfíncter muscular estriado e nos nervos sensitivos aferentes do assoalho pélvico resulta em acontratilidade do detrusor com sensibilidade vesical prejudicada. Desse modo, a apresentação mais comum de disfunção miccional em pacientes com prolapso de disco lombar é a hipo ou acontratilidade do detrusor com sensação diminuída. Classicamente, na síndrome da cauda equina estão presentes anestesia em sela, dor ciática bilateral, dor lombar e, em homens, disfunção erétil. HD pode ser observada em alguns pacientes com prolapso de disco lombar. HD tem sido atribuída a compressão progressiva com irritação consequente das raízes nervosas.

Assim, a apresentação clínica depende da extensão da lesão dos estímulos nervosos autonômicos parassimpáticos para o trato urinário inferior. Clinicamente, o paciente refere dor lombar irradiada em faixa ao longo do dermatomo lombar envolvido; o exame físico pode revelar alterações sensitivas e de reflexos consistentes com compressão da raiz nervosa. LUTS, quando presentes, são de natureza miccional (esvaziamento) e incluem diminuição da taxa de fluxo, jato interrompido devido a força anormal ao urinar, urina residual e incontinência. Os sintomas miccionais são secundários ao grau de denervação do detrusor. A incontinência, entretanto, pode ser devida a transbordamento vesical (retenção urinária crônica com extravasamento) ou falta de resistência do esfíncter externo associado a problemas do disco intervertebral recorrentes ou repetitivos, e estenose espinhal. Nos pacientes com hipo/acontratilidade do detrusor, pode-se observar elevação progressiva da pressão do detrusor durante a fase de enchimento (déficit de complacência), o que indica que a lesão da cauda equina é incompleta. Felizmente, a maioria das lesões é parcial e tem um efeito mais profundo na bexiga inervada autonomicamente que no esfíncter externo somaticamente inervado. Desse modo, se há lesão parcial do cone medular, mesmo sem lesão de raiz sacral, a atividade do assoalho pélvico e do esfíncter externo permanece intacta, apesar da perda de contratilidade do detrusor. Um estudo sugeriu que a minoria dos pacientes com protrusão do disco lombar apresenta disfunção miccional⁽⁶⁾. A pesquisa envolveu prospectivamente 114 pacientes (37 mulheres, 77 homens) que se queixavam de dor lombar e apresentavam protrusão de disco lombar que necessitava de



tratamento cirúrgico. Nesse grupo, 31 (27,2%) apresentavam aconstratibilidade do detrusor, enquanto a atividade do mesmo era normal nos 83 pacientes restantes.

Os achados mais característicos ao exame físico incluem perda sensitiva no períneo ou área perianal (associada aos dermatômos S2-4), perda sensitiva da face lateral do pé (dermatômos S1-2), ou ambos. O reflexo bulbocavernoso (RBC) deve ser avaliado, pois reflete a função do nervo pudendo (somático). Esse reflexo está ausente em todos os pacientes com lesões completas do neurônio motor inferior da medula sacral. Para avaliação urodinâmica dos pacientes, é suficiente a realização da cistometria com eletromiografia simultânea do assoalho pélvico, e o achado predominante geralmente é a aconstratibilidade do detrusor com ou sem neuropatia do esfíncter. Em casos de lesão completa, a inervação somática permanece intacta e o esfíncter uretral externo pode ser incapaz de relaxar quando o paciente forçar a micção. Deve-se avaliar a suspeita de doença do disco lombar através de ressonância magnética.

O tratamento primário envolve a correção da doença de base (doença do disco) e geralmente necessita de laminectomia. Apesar disso, em alguns casos, os LUTS não melhoram após a laminectomia. Na opinião dos autores, é extremamente recomendável que cada paciente individual com prolapso de disco lombar seja submetido a UD antes da laminectomia. Pode ser difícil no pós-operatório separar a causa da disfunção miccional devido a sequelas da doença discal daquelas provocadas por alterações secundárias à cirurgia. As implicações médico-legais cirúrgicas e pós-cirúrgicas e do estudo urodinâmico são óbvias. Ainda, as sequelas da laminectomia, tais como estenose espinhal ou discite, também podem afetar a função vesical. Em um estudo em que se avaliou urodinamicamente pacientes com hérnia discal antes e após a cirurgia, os autores observaram que 68,4% de 143 pacientes pré-operatoriamente já apresentavam um teste anormal, incluindo mais comumente déficit sensitivo e hipoatividade do detrusor. Os autores concluíram que é recomendável comparar os achados urodinâmicos no pré e pós-operatório devido à alta prevalência de alterações urodinâmicas no pré-operatório⁽⁶⁾.

A abordagem urológica depende da complacência vesical, da função dos esfíncteres uretrais e das condições do trato superior. Se a complacência vesical for adequada, pode-se tentar o uso de estímulo colinérgico com cloreto de betanecol isolado (50 mg até quatro vezes ao dia) ou em combinação com metoclopramida (5-10 mg até quatro vezes ao dia), mas o mesmo deve ser suspenso caso não se obtenha resposta adequada após um mês. Complacência diminuída associada a resistência do colo vesical fixa pode prejudicar a função ureteral e pôr em risco o trato urinário superior. Para esses pacientes, devem-se usar medicamentos anticolinérgicos geralmente associados a autocateterismo. Caso esse tratamento não dê resultados, pode ser necessária a realização de ampliação vesical para reduzir a pressão do detrusor e proteger o trato urinário superior. Novamente, o esvaziamento deve ser realizado por autocateterismo. Quando há incontinência devido a má função do esfíncter, as opções são semelhantes à de mulheres com disfunção intrínseca do esfíncter: tratamento anti-incontinência.

Cirurgia pélvica radical

O plexo hipogástrico inferior (plexo pélvico) que inerva as vísceras da cavidade pélvica é uma estrutura pareada localizada ao lado do reto em homens e ao lado do reto e vagina nas mulheres. A disfunção do TUI após lesão do plexo pélvico ocorre mais comumente após ressecção abdominoperineal do reto (RAP) e histerectomia radical.





RAP para tratamento de neoplasias colorretais apresenta alta incidência de distúrbios miccionais (50%) em comparação com ressecções baixas anteriores (RBAs) (15-25%). Ao longo dos anos, modificações técnicas têm possibilitado aos cirurgiões obter controle oncológico ao mesmo tempo em que preservam os nervos autonômicos que inervam a bexiga e os genitais. Cirurgiões colorretais realizam uma excisão mesorretal com preservação da inervação autonômica, permitindo tanto o controle do tumor como a preservação dos nervos autonômicos envolvidos nas funções urinária e sexual. Como resultado, novas tendências do tratamento do carcinoma retal incluem um número reduzido de RAP e conseqüente aumento do número de RBAs poupando a inervação. Entretanto, tumores localmente avançados e a quimio e radioterapia neoadjuvantes podem dificultar a identificação de nervos e plexos autonômicos. As sequelas mais comuns da lesão de nervos autonômicos durante a cirurgia do cólon e reto é a denervação do detrusor (parassimpática), levando a falta de contração da bexiga. Apesar de a apresentação inicial ser a de falha de enchimento, as complicações mais sérias incluem alteração do armazenamento, que podem levar a baixa capacidade, complacência reduzida e bexiga de alta pressão. Em alguns pacientes com lesão de denervação, pode não haver retorno da função normal da bexiga, podendo permanecer com bexiga decentralizada sem complacência adequada e com alta pressão. Caso não tratada, essa alteração de armazenamento pode prejudicar o trato urinário superior, predispondo a hidronefrose, refluxo urinário, pielonefrite e declínio da função renal. Assim, todos os pacientes com função vesical anormal devem ser submetidos a UD para descartar o desenvolvimento de uma bexiga não complacente e de alta pressão. Os pacientes com retenção urinária após cirurgia colorretal devem ser estimulados a realizar cateterismo intermitente limpo (CIL). À medida que permanecem incapazes de urinar, mantendo níveis elevados de urina residual, devem ser avaliados através de UD após aproximadamente dois a três meses da cirurgia. Os pacientes com baixa complacência vesical podem ser tratados com uma combinação de medicamentos e cirurgia. Durante o pós-operatório, esses pacientes podem apresentar o quadro por causa da extirpação extensa parcial da bexiga devido ao tumor ou devido a lesão neurogênica. O uso de medicamentos anticolinérgicos pode diminuir a pressão dentro da bexiga durante a fase de armazenamento assim como melhorar o volume vesical. Nos casos em que não houver resposta aos anticolinérgicos, pode-se utilizar como segunda linha de tratamento a injeção intradetrusor de toxina botulínica para melhorar a complacência. Caso esses tratamentos falhem, pode ser necessário o uso de procedimentos maiores de reconstrução vesical, como ampliação vesical. O principal objetivo de todas as modalidades de tratamento é a preservação da função do trato superior.

A disfunção vesical representa a complicação mais comum após cirurgia pélvica radical de tumores ginecológicos. Entretanto, a real incidência é desconhecida devido à falta de padronização de definições e a diferentes técnicas de cirurgia, não comparáveis entre si. Desse modo, a incidência varia entre os estudos de 8% a 80%. O estudo urodinâmico completo antes e depois da cirurgia é necessário para avaliar a incidência de disfunção miccional relacionada a cirurgia, uma vez que até 80% das pacientes já apresentavam LUTS antes da cirurgia. É importante discutir os mecanismos de lesão neurológica que pode ocorrer durante o tratamento de um câncer ginecológico. A lesão pode ser um bloqueio temporário dos sinais de transmissão sem lesão axonal (neuropraxia) associado a alterações funcionais que se resolvem após horas ou semanas da cirurgia, transecção do axônio com bainhas nervosas intactas (axonotmese), permitindo a regeneração no local da lesão e distal à lesão com velocidade de crescimento do nervo variando de 0,25 mm/dia até 4 mm/dia, ou uma transecção completa dos nervos incluindo suas bainhas, sem potencial de regeneração. Entretanto, a lesão do suprimento vascular do nervo pélvico pode ser





mais importante do que a própria lesão. A combinação de estiramento e isquemia torna o nervo vulnerável a lesão. A disfunção miccional também pode ser resultante da lesão cirúrgica direta da parede vesical, estase linfática, interrupção do suprimento sanguíneo, e fibrose da uretra. A incontinência urinária de esforço (IUE) e os LUTS de armazenamento e/ou esvaziamento aumentam significativamente após a cirurgia pélvica radical. Inicialmente a disfunção miccional é caracterizada por diminuição da capacidade vesical, hipoatividade do detrusor e diminuição da sensação vesical, podendo ser necessária cateterização uretral. A disfunção miccional tardia geralmente inclui hesitação e força abdominal para urinar, complacência diminuída, hiperatividade do detrusor e incontinência urinária. Numa revisão da literatura, observou-se que a incidência global de disfunção miccional urodinâmica após histerectomia radical foi de 72%. No período pós-operatório inicial, observa-se baixa complacência em 24,4% (variação 18-73%) dos casos, incontinência urinária mista em 24,5% (variação 11-50%) e IUE em 40% (variação 11-81%). No entanto, após um período superior a 12 meses, as taxas acima mencionadas se reduzem para 35%, 17% e 38%, respectivamente, e $\geq 16\%$ das mulheres apresentam dificuldades miccionais severas, necessitando de atenção médica⁽⁷⁾. A disfunção miccional pode ser devida a alteração intrínseca da atividade do detrusor, caracterizada pela perda de inervações beta-adrenérgicas com subsequente hiperinervação alfa-adrenérgica, ou devido ao impacto das inervações simpáticas residuais. De fato, a diminuição significativa da pressão máxima de fechamento uretral observada no período pós-operatório inicial pode ser atribuída a lesão do plexo pélvico e dos nervos pudendos, com perda do tônus periuretral. A perda de estimulação adrenérgica simpática pode ter um efeito excitatório sobre a transmissão parassimpática do músculo detrusor durante a fase de armazenamento e levar a relaxamento permanente do colo vesical e da uretra proximal. Essas alterações podem contribuir para a caracterização de incontinência urinária de esforço e hiperatividade do detrusor e incontinência após cirurgia pélvica radical. A recuperação espontânea da função vesical geralmente é esperada após seis a 12 meses da cirurgia. Os mecanismos de recuperação espontânea são complicados. Podem ser atribuídos à reorganização da plasticidade que ocorre em níveis múltiplos dos sistemas nervosos central e periférico em resposta a lesões periféricas.



Referências

1. Niakan E, Harati Y, Comstock JP. Diabetic autonomic neuropathy. *Metabolism*. 1986 1986/03/01; 35(3):224-34.
2. Frimodt-Moller C. Diabetic cystopathy. A review of the urodynamic and clinical features of neurogenic bladder dysfunction in diabetes mellitus. *Danish medical bulletin*. 1978 Feb; 25(2):49-60. PubMed PMID: 344005. Epub 1978/02/01. eng.
3. Kaplan SA, Te AE, Blaivas JG, McGuire EJ. Urodynamic Findings in Patients With Diabetic Cystopathy. *The Journal of Urology*. 1995 2//; 153(2):342-4.
4. Daneshgari F, Liu G, Birder L, Hanna-Mitchell AT, Chacko S. Diabetic bladder dysfunction: current translational knowledge. *J Urol*. 2009 Dec; 182(6 Suppl):S18-26. PubMed PMID: 19846137. Pubmed Central PMCID: PMC4684267. Epub 2009/10/23. eng.
5. Bartolin Z, Gilja I, Bedalov G, Savic I. Bladder function in patients with lumbar intervertebral disk protrusion. *J Urol*. 1998 Mar; 159(3):969-71. PubMed PMID: 9474195. Epub 1998/02/25. eng.
6. Orlin JR, Klevmark B, Bjornsen L, Hermansen P, Sanchez M. Two screening tests for urinary voiding dysfunction used in 209 consecutive patients undergoing lumbar spine operations. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 2010 Mar; 44(2):106-12. PubMed PMID: 20095869. Epub 2010/01/26. eng.
7. Aoun F, Peltier A, van Velthoven R. Lower Urinary Tract Dysfunction in Pelvic Gynecologic Cancer: The Role of Urodynamics. *Advances in Urology*. 2014 11/23 06/18/received 11/01/revised 11/03/accepted; 2014:303958. PubMed PMID: PMC4259142.



10. DISFUNÇÕES COMPLEXAS DO TRATO URINÁRIO INFERIOR EM PACIENTES GERIÁTRICOS

Autores: Ervin Kocjancic, José Antônio Prezotti

Introdução

A redução da taxa global de natalidade e mortalidade, assim como o aumento da expectativa de vida, levou ao rápido envelhecimento da população nos países desenvolvidos, contribuindo para o aumento do número de pessoas com doenças relacionadas a idade.

A incontinência urinária (IU) é uma das alterações urológicas mais comuns nos idosos e não deve ser considerada normal ou como parte inevitável do processo de envelhecimento; estando frequentemente associada a doenças de base ou outros fatores além da idade cronológica.

A prevalência da incontinência urinária (IU) aumenta com a idade. IU moderada grave afeta 7% das mulheres de 20 a 39 anos, 17% de 40 a 59 anos, 23% de 60 a 79 anos e 32% de 80 anos de idade. A prevalência em homens é aproximadamente um terço da observada em mulheres e elas se equiparam na nona década de vida. Idosos institucionalizados apresentam particularmente altas taxas de IU, variando de 60 a 78% em mulheres e 45 a 72% em homens⁽¹⁾.

IU tem um impacto negativo substancial no cuidado médico da população idosa. O impacto primário é na qualidade de vida, incluindo autoimagem e autoestima, além do efeito negativo nas atividades diárias como trabalho, viagens, interação social, atividade física, função sexual e sono⁽²⁾. IU crônica também pode estar associada a irritação da pele, desenvolvimento ou piora de úlceras de pressão, infecções do trato urinário, quedas e fraturas, e prejuízo do estado mental, incluindo taxas elevadas de depressão⁽³⁾. A IU pode levar ainda a dependência aumentada de cuidadores e necessidade de institucionalização⁽⁴⁾.

Incontinência urinária como síndrome geriátrica

A compreensão e tratamento da IU em idosos fragilizados necessita de uma abordagem ampliada da doença, de acordo com o contexto do paciente, e não é considerada apenas uma doença isolada da bexiga e/ou uma disfunção neurogênica. Do ponto de vista clínico, IU pode ser considerada tanto um diagnóstico específico como uma síndrome geriátrica, já que muitos dos fatores de risco não estão diretamente relacionados ao trato genitourinário^(5,6,7).

As síndromes geriátricas foram definidas como “condições de saúde multifatoriais que ocorrem quando os efeitos cumulativos das disfunções de vários sistemas tornam a pessoa idosa vulnerável ao desempenho de suas ações”⁽⁵⁾. Exemplos de síndromes geriátricas incluem, além da IU, fragilidade, quedas, úlceras de pressão, uso de diversos medicamentos e delírio.



Diferentes síndromes podem interagir e influenciar uma com a outra. Por exemplo, a fragilidade está ligada a quedas e ambas as condições estão associadas a IU. Cada uma dessas síndromes pode afetar direta ou indiretamente a saúde urológica de idosos⁽⁸⁾.

Desse modo, a avaliação de pessoas fragilizadas necessita de uma abordagem ampliada. A falha em avaliar a natureza multifatorial da doença e do tratamento limita não somente o cuidado clínico, mas também oportunidades importantes de melhorar a função e a qualidade de vida⁽⁹⁾. A prevenção e o tratamento eficientes geralmente necessitam de uma abordagem dos múltiplos componentes envolvidos e devem avaliar os diversos fatores associados e déficits basais em relação às outras síndromes geriátricas.

Alterações relacionadas a idade e ao sistema urinário inferior

Alteração relacionada a idade	Efeitos potenciais sobre a continência
Ultraestrutura da bexiga: Padrão disjuncional Degeneração de músculos e axônios	Bexiga hiperativa e incontinência urinária de urgência Contratilidade vesical prejudicada, aumento da urina residual e capacidade funcional da bexiga diminuída
Função vesical: Capacidade diminuída Sensação de enchimento diminuída Aumento da hiperatividade do detrusor Função contrátil da bexiga diminuída Aumento da urina residual	Aumento das possibilidades de sintomas urinários e IU
Uretra: Diminuição da pressão de fechamento em mulheres	Aumento das possibilidades de incontinência de esforço e de urgência
Próstata: Aumento da incidência de obstrução por hiperplasia benigna Aumento da incidência de câncer da próstata	Aumento das possibilidades de sintomas urinários e IU
Vagina: Diminuição dos níveis de estrógeno	Aumento da incidência de atrofia urogenital e sintomas relacionados Aumento da incidência de infecções recorrentes do trato urinário
Assoalho pélvico Diminuição da densidade dos músculos estriados	Aumento das possibilidades de incontinência urinária de esforço
Produção aumentada de urina no período noturno	Aumento das possibilidades de noctúria e incontinência noturna



Outros fatores que causam ou contribuem para incontinência urinária(10)

a. Medicamentos/Combinação de drogas

Medicamentos	Efeitos sobre a continência
Agonistas alfa-adrenérgicos	Aumento do tônus da musculature lisa na uretra e na próstata. Podem causar obstrução, retenção urinária, e sintomas relacionados.
Antagonistas alfa-adrenérgicos	Diminuição do tônus da musculature lisa na uretra. Podem precipitar incontinência urinária de esforço em mulheres.
Inibidores da enzima conversora de angiotensina	Causam tosse, que pode desencadear IU.
Anticolinérgicos	Podem causar dificuldade no esvaziamento, retenção urinária e constipação, que podem contribuir para o surgimento de IU. Podem causar déficit cognitivo e interferir com a capacidade adequada de usar o banheiro.
Bloqueadores dos canais de cálcio	Podem causar dificuldade do esvaziamento, retenção urinária e constipação, que podem contribuir para IU. Podem causar edema dependente, o qual pode contribuir para poliúria noturna.
Inibidores de colinesterase	Aumentam a contratilidade vesical e podem precipitar IU de urgência.
Diuréticos	Causam aumento da diurese e precipitam IU.
Lítio	Poliúria devido a diabetes insipidus.
Analgésicos opioides	Podem causar retenção urinária, constipação, confusão mental e diminuição da mobilidade, que contribuem para IU.
Drogas psicotrópicas Sedativos Hipnóticos Antipsicóticos Antagonista do receptor de histamina 1	Podem causar confusão e diminuição da mobilidade e precipitar IU. Efeitos anticolinérgicos. Confusão.
Inibidores seletivos de recaptação de serotonina	Aumento da transmissão colinérgica e podem levar a IU.
Outros Gabapentina Glitazonas Agentes inflamatórios não esteroides	Podem causar edema, que pode levar a poliúria noturna e causar noctúria e IU noturna.

b. Comorbidades médicas⁽¹⁰⁾

Comorbidade clínica	Comentários	Implicações no tratamento
Diabetes mellitus	A falta de controle pode desencadear poliúria e exacerbar ou desencadear incontinência; também está associada a probabilidade de incontinência de urgência e bexiga neuropática diabética.	Controle mais eficaz do diabetes pode reduzir a diurese osmótica e poliúria associada, melhorando a incontinência.
Doença articular degenerativa	Pode prejudicar a mobilidade e precipitar IU de urgência.	Melhor controle farmacológico e não farmacológico da dor pode melhorar a mobilidade e a capacidade de usar o banheiro.
Doença pulmonar crônica	A tosse associada pode piorar a IU de esforço.	A melhora da tosse pode reduzir a incontinência de esforço e a IU de urgência induzida pela tosse.
Insuficiência cardíaca congestiva Insuficiência venosa das extremidades inferiores	A produção aumentada de urina à noite pode contribuir para IU e noctúria.	Otimizar o tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca congestiva, restringir sódio, usar meias elásticas, elevar os membros inferiores e usar uma dose no final da tarde de um agente diurético de início rápido de ação podem reduzir a poliúria noturna e a noctúria associada, assim como a IU noturna.
Apneia do sono	Pode aumentar a produção de urina noturna devido a aumento da produção de peptídeo natriurético atrial.	O diagnóstico e tratamento da apneia do sono, geralmente com o uso de dispositivos de pressão positiva nas vias aéreas, podem melhorar e reduzir a poliúria noturna e a noctúria e IU associadas.
Constipação severa e impactação fecal	Associação com incontinência “dupla” (urinária e fecal).	Uso apropriado de laxantes. Remoção de fecalomas se necessário.



c. Condições neurológicas e psiquiátricas

Condições neurológicas e psiquiátricas	Comentários	Implicações no tratamento
Acidentes vasculares cerebrais	Podem precipitar IU de urgência e menos comumente causar retenção urinária; também prejudicam a mobilidade.	IU após um acidente vascular cerebral agudo em geral melhora com a reabilitação; IU persistente deve ser investigada. Dar assistência regular ao uso do banheiro – essencial para aqueles com déficit de mobilidade permanente. A otimização do tratamento pode melhorar a mobilidade e a IU.
Doença de Parkinson	Associada com IU de urgência; também causa déficit de mobilidade e alteração da cognição em estágios avançados.	Dar assistência regular ao uso do banheiro – essencial para pacientes com déficit de mobilidade e cognitivo nas fases avançadas.
Hidrocefalia de pressão normal	Apresenta IU, juntamente com déficit cognitivo e da marcha.	Os pacientes que apresentam os três sintomas devem ser submetidos a exames de imagem do cérebro para descartar esta condição, que pode melhorar com o uso de derivação ventriculoperitoneal.
Demência (doença de Alzheimer, multi-infarto, outras)	Associada a IU de urgência; o déficit cognitivo e a apraxia interferem no uso do banheiro e na higiene.	Dar assistência regular ao uso do banheiro – essencial para pacientes com déficit de mobilidade e cognitivo nas fases avançadas.
Depressão	Pode prejudicar a vontade de ficar continente; pode também ser consequência da incontinência.	Otimizar o tratamento farmacológico e não farmacológico da depressão, podendo melhorar a IU.



d. Déficits funcionais

Déficits funcionais	Comentários	Implicações no tratamento
Prejuízo da mobilidade Déficit cognitivo	O déficit cognitivo e/ou motor pode interferir no uso independente do banheiro e causar IU.	Dar assistência regular ao uso do banheiro – essencial para pacientes com déficit de mobilidade e cognitivo nas fases avançadas.

e. Fatores ambientais

Fatores ambientais	Comentários	Implicações no tratamento
Banheiros inacessíveis Falta de cuidadores para auxiliar o uso do banheiro	Pessoas frágeis, com déficit funcional, necessitam ter acesso fácil ao banheiro, e em muitos casos assistência de cuidadores para se manterem continentes.	Alterações do ambiente podem ser úteis; medidas de apoio tais como fraldas podem ser necessárias caso não haja auxílio regular de cuidadores.

Obstrução infravesical; bexiga hipoativa e retenção urinária; hiperatividade do detrusor com déficit de contratilidade (HDDC)

Os sintomas do trato urinário inferior (LUTS) são muito prevalentes na população idosa⁽¹¹⁾. A prevalência de LUTS/HPB e as taxas de incidência aumentam com a idade e variam de acordo com a severidade dos sintomas. A relação entre HPB e LUTS é complexa, devido a vários fatores. Tradicionalmente, a próstata era considerada a única responsável pelos LUTS. A realidade é muito mais complexa. O envelhecimento é responsável por alterações importantes da parede vesical, que geralmente são a causa real das alterações do esvaziamento e do enchimento vesical⁽¹²⁾. Essas alterações comprometem a capacidade do detrusor de contrair. A falta de contratilidade do músculo detrusor causa a condição conhecida como bexiga hipoativa ou detrusor hiporreativo.

A micção normal necessita de um detrusor funcionando e um controle nervoso eferente intacto, integrado ao sistema nervoso central. Muitos pacientes com bexiga hipoativa apresentam alteração de mais de um desses componentes, como, por exemplo, em pacientes com diabetes mellitus concomitante, com ou sem doença neurológica e obstrução infravesical.

Avaliação clínica

A bexiga hipoativa é um sintoma complexo, caracterizada por tempo prolongado da micção com ou sem sensação de esvaziamento vesical incompleto, hesitação, sensação





de enchimento vesical diminuída e jato urinário fraco. Tipicamente os pacientes com bexiga hipoativa apresentam mais de um dos sintomas urinários⁽¹³⁾.

Baseado na definição da ICS de 2012, a bexiga hipoativa é caracterizada por uma contração de força reduzida e/ou de duração prolongada, resultando em falha de atingir o esvaziamento vesical completo num período de tempo habitual⁽¹⁴⁾.

A complexidade dessa condição também é causada pelas alterações da parede vesical que surgem com o envelhecimento e com a obstrução infravesical devido a hipertrofia benigna da próstata, que em geral coexistem. Num estudo usando Doppler publicado por Greenland et al., demonstrou-se que, durante os ciclos vesicais de um modelo obstruído, existe uma alteração de ciclos de isquemia e reperfusão⁽¹⁵⁾. Esses eventos contínuos causam liberação intracelular de cálcio, que por sua vez ativa a protease e a fosfolipase, ativa a peroxidação lipídica e induz a lesão da membrana subcelular dos miócitos e células nervosas dentro da parede vesical. Numa bexiga normal, observa-se elevação importante do fluxo sanguíneo durante o enchimento e a fase de esvaziamento em comparação com a bexiga hipoativa.

As alterações complexas na parede vesical acima mencionadas também podem incluir denervação parcial e ativação aferente, que induz a contrações hiperativas do detrusor. As lesões vasculares e nervosas em conjunto são responsáveis pela falta de contratilidade do detrusor durante o enchimento vesical e pelo fato de o paciente com déficit de contração do detrusor durante a fase de esvaziamento poder apresentar contratilidade aumentada do detrusor na fase de enchimento, levando a coexistência de hiperatividade e hipoatividade do detrusor⁽¹²⁾.

Diagnóstico

A presença concomitante de doenças diferentes pode dificultar o diagnóstico diferencial de LUTS devido a hipoatividade vesical ou obstrução infravesical. O uso de índices e nonogramas auxilia na interpretação dos achados urodinâmicos. A contratilidade do detrusor pode ser determinada pelo índice de contratilidade da bexiga e pelo fator de Watts (16).

INVESTIGAÇÃO DOS PACIENTES:

Medida da urina residual pós-miccional
Urofluxometria
Diário miccional
Cistometria e estudo fluxo-pressão

A contratilidade do detrusor foi determinada pelo fator de Watts, calculada pela urodinâmica⁽¹⁶⁾.

Tratamento

Avaliar a presença de obstrução infravesical e quanto ela influencia na apresentação clínica. O tratamento médico habitual com alfa-bloqueadores ou 5-alfa-reductase geralmente não é muito eficaz. Com base na destreza do paciente, estado mental e situação socioeconômica, a bexiga pode ser esvaziada periodicamente através de cateterismo intermitente (maneira preferida) ou por cateter de demora. Quando se observa um grau de obstrução infravesical significativo e o tratamento clínico falhou, deve-se considerar e discutir com o paciente uma opção cirúrgica. As opções cirúrgicas incluem RTUP, laser fotovaporização, enucleação ou UroLift.





Noctúria

A poliúria noturna é o termo médico que descreve a micção em excesso ao longo da noite. Durante o sono, o corpo produz urina mais concentrada e em menor volume. Isso significa que a maioria das pessoas não precisa levantar durante a noite para urinar e pode dormir ininterruptamente por seis a nove horas. A noctúria em pacientes idosos afeta significativamente a qualidade de vida e aumenta o risco de morbidade e mortalidade devido a quedas. Esse sintoma deve ser verificado durante a consulta médica. A compreensão dos fatores de base, fatores de riscos e consequências é essencial para a proposição de tratamentos adequados. O ponto-chave no tratamento da noctúria é identificar se o paciente necessita urinar durante a noite devido a aumento da produção de urina ou a falha no armazenamento de urina na bexiga. Por esses motivos, condições concomitantes, tais como diabetes mellitus, diabetes insipidus, infecções do trato urinário, hipercalcemia e hipocalcemia devem ser identificadas e tratadas.

Com base na causa presente de noctúria, as opções de tratamento incluem desmopressina (DDAVP), agentes antimuscarínicos, alfa-bloqueadores e inibidores da 5-alfa-redutase. Quando a noctúria for secundária à obstrução infravesical e o tratamento clínico falhar, deverão ser consideradas as opções cirúrgicas de tratamento⁽¹⁷⁾.



Referências

1. Nygaard, I., et al., *Prevalence of symptomatic pelvic floor disorders in US women. JAMA, 2008. 300(11): p. 1311-6.*
2. Grimby, A., et al., *The influence of urinary incontinence on the quality of life of elderly women. Age Ageing, 1993. 22(2): p. 82-9.*
3. Lagana, L., D.W. Bloom, and A. Ainsworth, *Urinary incontinence: its assessment and relationship to depression among community-dwelling multiethnic older women. ScientificWorldJournal, 2014. 2014: p. 708564.*
4. Andel, R., K. Hyer, and A. Slack, *Risk factors for nursing home placement in older adults with and without dementia. J Aging Health, 2007. 19(2): p. 213-28.*
5. Inouye, S.K., et al., *Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept. J Am Geriatr Soc, 2007. 55(5): p. 780-91.*
6. DuBeau, C.E., *Beyond the bladder: management of urinary incontinence in older women. Clin Obstet Gynecol, 2007. 50(3): p. 720-34.*
7. Wagg, A., et al., *Urinary incontinence in frail elderly persons: Report from the 5th International Consultation on Incontinence. NeuroUrol Urodyn, 2015. 34(5): p. 398-406.*
8. McRae, P.J., et al., *Geriatric syndromes in individuals admitted to vascular and urology surgical units. J Am Geriatr Soc, 2014. 62(6): p. 1105-9.*
9. Fonda, D., *Improving management of urinary incontinence in geriatric centres and nursing homes. Victorian Geriatricians Peer Review Group. Aust Clin Rev, 1990. 10(2): p. 66-71.*
10. Wagg, A., et al., *Urinary incontinence in frail elderly. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, et al, editors. Incontinence. Paris: European Association of Urology ; 2013. p. 1002-1099.*
11. Egan KB. *The Epidemiology of Benign Prostatic Hyperplasia Associated with Lower Urinary Tract Symptoms: Prevalence and Incident Rates. Urol Clin North Am. 2016 Aug;43(3):289-97.*
12. Andersson KE, Boedtkjer DB, Forman A. *The link between vascular dysfunction, bladder ischemia, and aging bladder dysfunction. Ther Adv Urol. 2017 Jan;9(1):11-27.*
13. Faraj K, Doo F, Boura J, Vereecke A, Chancellor MB, *A cross-sectional study in the USA of the epidemiology and quality of life of underactive bladder symptoms. Int Urol Nephrol. 2016 Nov;48(11):1797-1802.*
14. Rosier PF, de Ridder D, Meijlink J, Webb R, Whitmore K, Drake MJ., *Developing evidence-based standards for diagnosis and management of lower urinary tract or pelvic floor dysfunction. NeuroUrol Urodyn. 2012 Jun;31(5):621-4.*
15. Greenland JE, Brading AF *The effect of bladder outflow obstruction on detrusor blood flow changes during the voiding cycle in conscious pigs. J Urol. 2001 Jan;165 (1):245-8.*
16. Oelke M, Rademakers KL, van Koeveeringe GA; FORCE Research Group, Maastricht & Hannover., *Unravelling detrusor underactivity: Development of a bladder outlet resistance-Bladder contractility nomogram for adult male patients with lower urinary tract symptoms. NeuroUrol Urodyn. 2016 Nov;35(8):980-986.*
17. Vincent V. et.al. *Nocturia in the elderly: A wake-up call, Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2011 November;78(11):757-764.*