

# Bexiga hiperativa

Raquel Martins Arruda, Alexander Kopelman, Marair Gracio Ferreira Sartori, Geraldo Rodrigues de Lima, Edmund Chada Baracat, Manoel J B C Girão.

UNIFESP - Escola Paulista de Medicina. Fevereiro de 2006.

Disponível em <http://www.uroginecologia.com.br/index/?q=node/9>. Acessado em 05/01/2009.

A síndrome da bexiga hiperativa, síndrome de urgência ou síndrome de urgência-freqüência caracteriza-se pela presença de urgência miccional, com ou sem urge-incontinência, usualmente acompanhada de noctúria e aumento da freqüência urinária, na ausência de fatores infecciosos, metabólicos ou locais<sup>1,2</sup>.

É condição que compromete sobremaneira a qualidade de vida, sendo causa de isolamento social, frustração e ansiedade<sup>2</sup>. Brown *et al.* (2001)<sup>3</sup> referiram que a depressão é mais comum em pacientes com urge-incontinência (60%) em comparação àquelas com incontinência urinária mista (42%) ou incontinência urinária de esforço (14%). Abrams e Wein (2000)<sup>4</sup> e Milson *et al.* (2001)<sup>5</sup> ressaltam que mesmo as pacientes com bexiga hiperativa sem perda urinária têm a qualidade de vida bastante comprometida.

Estima-se que a prevalência da bexiga hiperativa na população adulta nos Estados Unidos seja de 16,9% entre mulheres e 16% entre homens, o equivalente a cerca de 34 milhões de americanos<sup>6</sup>.

## FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da bexiga hiperativa não é totalmente conhecida. Provavelmente existem vários mecanismos envolvidos, o que talvez seja uma das explicações para a diversidade de sintomas descritos e diferentes respostas aos tratamentos disponíveis. Descreveremos os principais mecanismos conhecidos:

### A) BEXIGA HIPERATIVA NEUROGÊNICA

O armazenamento e a eliminação periódica de urina dependem da atividade coordenada de duas unidades funcionais do trato urinário inferior: o reservatório (bexiga) e a via de saída (colo vesical, uretra e esfíncter uretral). O sincronismo entre tais estruturas é mediado por complexo controle neurológico localizado no cérebro, na substância reticular da ponte, no cerebelo, na medula e nos gânglios periféricos, com a participação de diversos neurotransmissores e neuromoduladores<sup>7</sup>. A forma neurogênica de bexiga hiperativa decorre de afecções neurológicas que envolvam a inervação qualquer destas estruturas.

#### 1) LESÕES SUPRA-PONTINAS

O córtex cerebral, especialmente o lobo frontal, exerce controle inibitório sobre o sistema nervoso parassimpático durante o enchimento vesical. A inibição cortical deficiente, como pode ocorrer em acidentes vasculares cerebrais, tumores e traumatismos cranianos, doença de Alzheimer e outros estados demenciais, doença de Parkinson, é causa de bexiga hiperativa<sup>8</sup>.

Não se sabe se a perda da inibição cortical está também implicada na bexiga hiperativa idiopática. Estudos sugerem que anormalidades neurológicas subclínicas podem estar presentes em pacientes idosas, como a diminuição da perfusão sangüínea do córtex cerebral<sup>9</sup>.

## 2) LESÕES MEDULARES

O trauma medular é causa freqüente de interrupção das fibras eferentes provenientes da formação reticular pontomesencefálica e, que se direcionam ao núcleo de Onuf na medula sacral. A altura e a extensão da lesão determinam a intensidade da bexiga hiperativa e a coordenação ou não entre o detrusor e o esfíncter uretral<sup>10</sup>.

Na fase inicial dos traumas raquimedulares supra-sacrais a bexiga é arreflexa (fase de choque medular), podendo ocorrer retenção urinária e incontinência por transbordamento. É imprescindível que se garanta o adequado esvaziamento vesical para evitar infecções urinárias e deterioração do trato urinário alto<sup>11</sup>.

Seis a oito semanas após o trauma a atividade reflexa do detrusor é restabelecida e passa a ser mediada pelo arco reflexo medular, que determina a hiperatividade vesical, com participação das fibras aferentes do tipo C em substituição às fibras aferentes D que participam da micção normal. Na maioria dos casos há dissinergia detrusor-esfincteriana<sup>8</sup>.

As lesões infra-sacrais, em geral, cursam com bexiga flácida.

## B) BEXIGA HIPERATIVA NÃO NEUROGÊNICA

### 1) OBSTRUÇÃO URINÁRIA

A obstrução vesical é reconhecida como etiologia da bexiga hiperativa há muito tempo, em especial em homens com hiperplasia prostática. Após a desobstrução, os sintomas desaparecem em dois terços dos casos<sup>12</sup>.

Nas mulheres as distopias acentuadas e as causas iatrogênicas (hipercorreções de incontinência urinária) podem determinar uma condição semelhante<sup>8</sup>.

Várias são as hipóteses para explicar a associação entre obstrução vesical e bexiga hiperativa. Alterações histológicas incluem hipertrofia e hiperplasia dos miócitos, aumento na deposição do colágeno e diminuição da inervação parassimpática<sup>13</sup>. Alguns estudos sugerem que esta denervação parcial do detrusor seja consequência de lesões isquêmicas provocadas pela redução do fluxo sangüíneo ao detrusor hipertrofiado<sup>14,15</sup>.

Estudos experimentais mostram que a hipertrofia do detrusor se acompanha de diminuição da função contrátil e do aparecimento de atividade elétrica espontânea<sup>16</sup>. Como consequência as fibras musculares se tornam mais irritáveis e perdem o sincronismo.

Outra teoria causal envolve o aumento do fator de crescimento neuronal (NGF) que causaria hipertrofia de fibras nervosas aferentes e eferentes e aumento da atividade reflexa da bexiga<sup>17</sup>.

### 2) HIPERSENSIBILIDADE AFERENTE

Os impulsos aferentes são essenciais para o controle da micção. Alterações nesta atividade aferente estão implicadas na etiologia da bexiga hiperativa<sup>18,19</sup>.

Os impulsos aferentes provenientes da bexiga são conduzidos predominantemente por fibras pequenas e mielinizadas do tipo Ad, que são sensíveis à distensão e/ou à contração vesical<sup>8,20</sup>. As fibras aferentes do tipo C, localizadas principalmente na região sub-urotelial, não são mielinizadas e sua ativação se dá por estímulos químicos, irritativos e térmicos, mas existem dúvidas de que participem da micção normal<sup>20,21</sup>.

Na bexiga hiperativa, mecanismos excitatórios secundários podem ser predominantes e as fibras C ficam mais ativas<sup>22</sup>.

Sabe-se que vários neurotransmissores produzidos e liberados pelo urotélio e pelo plexo nervoso suburotelial, em resposta à distensão vesical, podem facilitar ou dificultar o início da micção e, por conseguinte, estarem implicados na fisiopatologia da bexiga hiperativa<sup>23</sup>.

De acordo com Burnstock (1999)<sup>24</sup> o ATP, liberado pelo urotélio de ratos em resposta à distensão vesical, atua sobre os receptores purinérgicos P2X3 de nervos subepiteliais, estimulando fibras nervosas aferentes que transmitiriam o impulso ao Sistema Nervoso Central, dando início ao reflexo da micção. A utilização de antagonistas do ATP tem se mostrado eficaz em reduzir a atividade aferente induzida pela distensão vesical *in vitro*<sup>25</sup>.

Outro neurotransmissor provavelmente envolvido na fisiopatologia da bexiga hiperativa é o óxido nítrico. Estudos mostram que este neurotransmissor é liberado pelo urotélio e por nervos suburoteliais e intramurais em resposta à distensão vesical. Atua como importante fator para o relaxamento não-adrenérgico e não-colinérgico do músculo detrusor durante o enchimento vesical. Além disso o óxido nítrico pode ser um dos fatores envolvidos na queda da pressão intra-uretral que precede a contração do detrusor no início do esvaziamento vesical<sup>26</sup>. Dessa forma, a deficiência de óxido nítrico poderia contribuir para o surgimento da hiperatividade vesical.

As taquicininas e neurocininas A e B (NCA e NCB) também foram detectadas em fibras nervosas aferentes do tipo C, sendo liberadas em resposta ao estímulo irritativo. Lecci and maggi (2001)<sup>27</sup> mostraram que a hiperatividade vesical induzida por estímulo químico pode ser inibida ou prevenida por antagonistas das neurocininas.

O polipeptídeo intestinal vasoativo (VIP) tem sido considerado um agente inibitório das vias eferentes parassimpáticas e excitatório das vias aferentes, juntamente com a substância P<sup>28</sup>. Concentrações reduzidas de VIP têm sido encontradas em biópsias de detrusor com bexiga hiperativa quando se compara com a musculatura vesical normal. Tal fato sugere que a ausência da inibição pelo VIP possa estar relacionada com o desencadeamento da bexiga hiperativa<sup>29</sup>.

A participação de outros neurotransmissores e mediadores como os prostanóides, serotonina, dopamina, histamina, cálcio, fator de crescimento neuronal, etc, também têm sido implicadas na gênese da bexiga hiperativa.

### 3) ALTERAÇÕES NA INERVAÇÃO (TEORIA NEUROGÊNICA)

A fisiopatologia da bexiga hiperativa parece envolver ligações elétricas disfuncionais na musculatura lisa vesical, que permitiriam que contrações locais, que normalmente se extinguem, se propaguem, podendo gerar contrações clinicamente detectáveis<sup>9</sup>.

O modelo fisiopatológico proposto pressupõe que alterações neurológicas na parede vesical representadas por denervação e ligações intercelulares anormais podem determinar os sintomas de

urgência e frequência miccionais<sup>30</sup>. Tais alterações já foram demonstradas na bexiga hiperativa idiopática, obstrutiva e neurogênica<sup>8</sup>.

Modelos animais e estudos *in vitro* confirmam a presença da excitação assíncrona da musculatura lisa vesical que segue padrões de denervação e reinervação.

Mills *et al.* (2000)<sup>30</sup>, ao estudarem feixes musculares de pacientes com bexiga hiperativa idiopática e controles normais, puderam demonstrar que 35% dos primeiros tinham evidências de denervação comparados com apenas 15% dos controles.

#### 4) ALTERAÇÕES NO MÚSCULO DETRUSOR (TEORIA MIOGÊNICA)

Alguns estudos sugerem que alterações estruturais e ultra-estruturais primárias do detrusor estariam na gênese da bexiga hiperativa. Achados microscópicos demonstraram anormalidades estruturais no músculo detrusor provenientes de bexigas hiperativas que podem refletir a sintomatologia dos pacientes.

Tais achados incluem especialmente o aumento de elastina e de colágeno<sup>8</sup>, bem como o predomínio de dois tipos de junções celulares: protusões juncionais e aposições ultrapróximas, o que é compatível com o predomínio de transmissão celular elétrica<sup>31</sup>.

As teorias neurogênica e miogênica não são mutuamente exclusivas. Os dois processos podem coexistir produzindo manifestações clínicas.

Assim, alterações primárias do detrusor podem desencadear anormalidades neurológicas, que, por sua vez, facilitariam a condução da atividade elétrica, predominante na bexiga hiperativa. Da mesma forma, as alterações neurológicas podem levar a mudanças na estrutura, sensibilidade e comportamento do músculo detrusor<sup>8</sup>. O processo inicial, no entanto ainda não é conhecido.

#### 5) DEFEITOS ANATÔMICOS

As contrações não inibidas do detrusor são encontradas em cerca de 30% das mulheres com incontinência urinária de esforço, mas o porquê de tal associação ainda não é completamente esclarecido<sup>8</sup>.

Uma das explicações encontra respaldo na neurofisiologia da micção. Sabe-se que a presença de urina no lúmen uretral desencadeia contrações reflexas do detrusor, contribuindo para o completo esvaziamento vesical<sup>32</sup>.

Segundo Koonings e Bergman (1991)<sup>33</sup>, existem dois tipos de bexiga hiperativa idiopática com base em achados cistométricos. Um grupo caracteriza-se pela existência de contrações involuntárias antecedendo qualquer mudança na pressão intra-uretral. O segundo grupo, entretanto, apresenta queda na pressão uretral precedendo as contrações do detrusor, o que sugere um processo uretral primário, com melhor resposta às drogas alfa-adrenérgicas e respondendo mal ao tratamento com anti-colinérgicos.

De acordo com a Teoria Integral, os sintomas de quase todos os tipos de incontinência urinária (excetuando-se causas inflamatórias e neurogênicas) decorrem de defeitos anatômicos da parede

vaginal e/ou dos seus tecidos de sustentação. A integridade anatômica do assoalho pélvico (especialmente da vagina e de seus elementos de suporte) previne a urgência miccional<sup>34</sup>.

As terminações nervosas localizadas na base da bexiga são extremamente sensíveis e sua estabilização requer a integridade anatômica da vagina e de seus tecidos de sustentação. A estimulação desses receptores causa o relaxamento reflexo do músculo pubococcígeo, com o conseqüente relaxamento da musculatura estriada peri-uretral. Simultaneamente, a uretra proximal é tracionada pósterio-inferiormente pela contração dos músculos levantadores do ânus, com a abertura do colo vesical. Cria-se um círculo vicioso de estimulação dos receptores e contração vesical, com perda de grandes quantidades de urina<sup>34</sup>.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico dos diferentes tipos de incontinência urinária é complexo e deve ser feito de maneira cuidadosa. Só assim será possível evitar tratamentos desnecessários ou incorretos, que podem piorar o quadro da paciente e comprometer a terapêutica adequada.

A investigação inicia-se com a anamnese. Pela própria definição, a bexiga hiperativa é uma síndrome clínica que caracteriza-se pela presença de urgência miccional, com ou sem urge-incontinência, usualmente acompanhada de noctúria e aumento da frequência urinária<sup>1</sup>.

Em estudo de Milson *et al.* (2001)<sup>35</sup> com 16776 pacientes, 85% referiram aumento da frequência miccional, 54% queixaram-se de urgência e 36% de urge-incontinência. Abrams e Wein (2000)<sup>36</sup> chamam atenção para o fato de que a incontinência urinária está presente em apenas cerca de metade dos pacientes com bexiga hiperativa. Outros sintomas relatados são enurese noturna, perda de urina aos esforços e durante relação sexual. Muitas pacientes referem queixas mistas.

É extremamente importante lembrar que os sintomas da bexiga hiperativa podem não se originar do trato urinário. Assim, deve-se pesquisar história de diabetes, insuficiência cardíaca, uso de medicamentos, obstipação intestinal, ingestão hídrica exagerada, hipotireoidismo, doenças neurológicas que cursam com sintomas urinários, radioterapia prévia, traumas e cirurgias medulares, etc. A história também deve incluir tratamentos já realizados para incontinência urinária, especialmente cirurgias envolvendo o trato urogenital.

Os objetivos do exame clínico são reproduzir e caracterizar a perda urinária, descartar alterações neurológicas e identificar distopias e outras afecções pélvicas. Deve ser feito com a paciente em posição ginecológica e ortostática, preferencialmente com a bexiga cheia e inclui a avaliação abdominal, pélvica, perineal e neurológica.

Os exames abdominal e pélvico ajudam a detectar a presença de tumores pélvicos ou a palpar um bexigoma.

Na inspeção dos órgãos genitais externos, a dermatite amoniaca indica a severidade do quadro. Os sinais de hipoestrogenismo como a carúncula uretral e mucosa fina também podem ser observados. A paciente deve ser solicitada a tossir e/ou realizar manobra de Valssalva, e, caso haja perda de urina, observar se é sincrônica ou não ao esforço, bem como se é uretral ou extra-uretral.

Dor a palpação da uretra e/ou da bexiga pode ser indicativo de infecção urinária ou de cistite intersticial crônica<sup>37</sup>. Especial atenção deve ser dispensada aos casos com cirurgias prévias para correção de incontinência urinária, verificando-se a mobilidade da vagina e dos tecidos parauretrais.

O exame neurológico da região lombossacra deve pesquisar sinais sugestivos de espinha bífida, cicatrizes ou deformidades da coluna vertebral. O exame inclui a análise da sensibilidade perineal e dos membros inferiores, bem como alterações da marcha e de força muscular.

A integridade de alguns reflexos pode e deve ser avaliada pelo ginecologista. São eles: reflexo bulbocavernoso, reflexo da tosse e reflexo anocutâneo. Quando normais, indicam que o arco reflexo sacral (S<sub>2</sub>, S<sub>3</sub>, S<sub>4</sub>) e o componente motor do nervo pudendo estão preservados. Entretanto, vale ressaltar que a falta de resposta não indica necessariamente anormalidade neurológica, uma vez que em 30% das pacientes normais tais reflexos podem não ser detectáveis<sup>37</sup>.

Os exames de urina tipo I e urocultura são indispensáveis para se afastar infecções do trato urinário. A leucocitúria estéril pode ser indicativa de contaminação ou infecção por bactérias atípicas.

O diário miccional é outra ferramenta importante para o diagnóstico da bexiga hiperativa. Além de fornecer informações a respeito do tipo e da severidade dos sintomas tem-se mostrado útil para avaliar os efeitos do tratamento.

Durante o preenchimento do diário, a paciente é orientada a anotar a frequência miccional (diurna e noturna), volume líquido ingerido, volume urinado, números de perda urinária, episódios de enurese noturna, urgência miccional ou perda durante relação sexual, bem como a quantidade de absorventes utilizados diariamente. A duração do diário miccional pode ser de 3, 5 ou 7 dias, de acordo com a maioria dos autores.

Pacientes com bexiga hiperativa costumam apresentar várias micções com pequeno volume, bem como diminuição do volume máximo urinado em relação às pacientes que não têm hiperatividade vesical<sup>37</sup>.

O estudo urodinâmico ocupa lugar de realce na propedêutica da incontinência urinária. A hiperatividade do detrusor é uma observação urodinâmica que se caracteriza pela presença de contrações involuntárias do detrusor durante a cistometria, podendo ser neurogênica ou idiopática<sup>1</sup>. Tais contrações podem aparecer espontaneamente ou após manobras provocativas.

Dois tipos de hiperatividade do detrusor podem ser encontrados no achado cistométrico: fásica e terminal. A hiperatividade fásica é definida pelo surgimento de contrações não inibidas com amplitude crescente à medida que aumenta o volume vesical. É o achado mais comum da hiperatividade vesical idiopática. Já o tipo terminal é caracterizado por uma única contração não inibida que ocorre na capacidade cistométrica máxima. Usualmente esta contração acompanha-se de perda de urina em grande quantidade, freqüentemente levando ao completo esvaziamento vesical<sup>1</sup>.

A citologia urinária está indicada nos casos refratários aos tratamentos habituais. Tem sensibilidade de 90% na detecção dos carcinomas *in situ* de bexiga<sup>37</sup>.

A cistoscopia deve ser realizada nas pacientes com sintomas de bexiga hiperativa caso haja suspeita de corpo estranho intra-vesical (fios de sutura), cálculos, tumores vesicais ou divertículos. Também está indicada nos casos que não responderam ao tratamento.

Nas pacientes com bexiga hiperativa neurogênica é obrigatória a investigação do trato urinário alto. Testes neurofisiológicos como a eletromiografia e o tempo de latência de nervos periféricos são úteis em pacientes com afecções neurológicas, como a dissinergia detrusor-esfincteriana, disfunções nervosas sacrais e mielomeningocele<sup>37</sup>.

## TRATAMENTO

### TRATAMENTO CLÍNICO NÃO FARMACOLÓGICO

O tratamento clínico não farmacológico da bexiga hiperativa inclui as medidas gerais, tratamento comportamental, fisioterapêutico e o cateterismo intermitente<sup>38,39</sup>.

Dentre as medidas gerais, é importante orientar a restrição líquida (1,5 litro/dia), evitar álcool, cafeína e nicotina<sup>39</sup>. Deve-se ainda estar atento aos medicamentos utilizados pelas pacientes, uma vez que diversos fármacos têm efeitos colaterais sobre o trato urinário, como por exemplo, os diuréticos e os alfa bloqueadores.

Com relação ao tratamento comportamental, a modalidade mais útil na prática clínica é o treinamento vesical, descrito por Jeffcoate e Francis<sup>40</sup>. O objetivo é fazer com que a paciente readquira o controle sobre o reflexo da micção, deixando de experimentar episódios de urgência e de urge-incontinência.

No treinamento vesical, o intervalo inicial entre as micções é fixo, de acordo com o diário miccional de cada paciente, de tal maneira que a micção só é permitida nos horários pré-estabelecidos. Este intervalo inicial é, então, gradualmente aumentado (15 minutos por vez), de tal forma que a paciente alcance um intervalo confortável de três a quatro horas entre as micções. As taxas de sucesso são de aproximadamente 80% no curto prazo<sup>40,41</sup>.

Em relação ao tratamento fisioterapêutico, utiliza-se principalmente a eletro-estimulação. Esta modalidade terapêutica foi descrita por Bors (1952)<sup>42</sup>, que estudou os seus efeitos na musculatura do assoalho pélvico.

O mecanismo de ação não é totalmente conhecido, mas sabe-se que a eletro-estimulação ativa reflexos inibitórios pelos nervos pudendos aferentes. Ocorre ativação de fibras simpáticas nos gânglios pélvicos e no músculo detrusor, bem como inibição central de eferentes motores para a bexiga e de aferentes pélvicos e pudendos provenientes da bexiga<sup>43</sup>. ERIKSEN *et al* (1989)<sup>44</sup> relataram que o efeito da eletro-estimulação sobre a instabilidade vesical decorre do restabelecimento de mecanismos inibitórios, com normalização do equilíbrio entre os neurotransmissores adrenérgicos e colinérgicos.

A contração da musculatura do assoalho pélvico e dos músculos para-uretrais representa um efeito adicional da eletro-estimulação no controle da hiperatividade vesical. O fechamento uretral desencadearia reflexo inibitório sobre o detrusor pelos aferentes pudendos<sup>45</sup>.

A eletro-estimulação pode ser feita em regime ambulatorial ou domiciliar. Os eletrodos podem ser externos (vaginais ou anais), transcutâneos ou implantados diretamente na raiz nervosa sacral (S3) por meio de cirurgia. A eletro-estimulação sacral tem sido indicada principalmente em casos de bexiga hiperativa neurogênica.

Os parâmetros elétricos são cruciais na determinação da resposta ao tratamento.

Para a inibição vesical o pulso alternado de 10 Hz é o mais indicado, por dois motivos principais: a reversão da polaridade dos eletrodos reduz o risco de cauterização da mucosa vaginal e as frequências abaixo de 10 Hz limitariam a intensidade de corrente necessária para produzir efeito terapêutico<sup>46</sup>.

A corrente elétrica intermitente é preferível por diminuir os riscos de dano tecidual, uma vez que entre um estímulo e outro há tempo para eliminação do calor e de substâncias tóxicas acumuladas<sup>47</sup>. A intensidade é individual, refletindo diferenças de sensibilidade e impedância dos tecidos. Deve ser a máxima tolerada e, usualmente, encontra-se entre 0 e 100 mA<sup>44</sup>.

Alguns efeitos colaterais são descritos, com incidências que variam de 0 a 14%<sup>48</sup>. Os mais comuns são dor, irritação vaginal e infecção urinária<sup>49</sup>.

A eletro-estimulação é contra-indicada em casos de incontinência urinária por defeito esfinteriano, usuárias de marca-passo cardíaco, durante a gravidez, na presença de distopias acentuadas e em mulheres com denervação completa do assoalho pélvico.

Os resultados do tratamento são variáveis, com taxas de cura e de melhora entre 50% e 90%<sup>50</sup>. Os índices de sucesso após um ano ou mais do término da terapêutica variam de 30% a 80%<sup>44</sup>. Tais diferenças decorrem de vários fatores, entre os quais se destacam o tempo de tratamento, os parâmetros e o tipo de aparelho utilizado, bem como o critério de seleção das pacientes<sup>51</sup>.

Os exercícios perineais também têm sido indicados para o tratamento da bexiga hiperativa. Entretanto, sua real eficácia ainda não está estabelecida, bem como o seu mecanismo de ação<sup>52</sup>.

Estudos têm mostrado que a contração voluntária dos músculos do assoalho pélvico inibe reflexamente a excitação parassimpática sobre o detrusor. Tal fato resulta na melhora da urgência miccional e a paciente ganha tempo para caminhar até o toalete, prevenindo a urge-incontinência<sup>53</sup>.

De acordo com Shafik and Shafik (2003)<sup>52</sup>, a contração do músculo pubo-retal e do esfíncter externo da uretra impedem a abertura do esfíncter uretral interno, resultando no relaxamento do detrusor e supressão da urgência miccional.

A longo prazo os exercícios perineais podem promover mudanças na morfologia e fisiologia da musculatura e dos nervos do assoalho pélvico<sup>54</sup>.

Os exercícios perineais podem ser ensinados utilizando-se técnicas de “biofeedback”. Entretanto, revisões sistemáticas da literatura sugerem que a adoção do “biofeedback” não aumenta a eficácia dos exercícios perineais isoladamente, estando portanto reservados às pacientes que não conseguem contrair adequadamente a musculatura perineal<sup>55</sup>.

## TRATAMENTO CLÍNICO FARMACOLÓGICO

### 1- Agentes Anticolinérgicos

São os medicamentos mais utilizados no tratamento dessa afecção, já que possuem eficácia bem maior que as outras categorias de drogas disponíveis. Nos últimos anos, seu uso tem crescido pelo surgimento de novas opções com importante diminuição de efeitos colaterais, o que sempre foi a principal causa de sua má aceitação.

Sua ação parassimpatolítica ocorre seletivamente nos receptores muscarínicos (são conhecidos cinco tipos de receptores muscarínicos: M1 a M5). Consegue-se assim anular o principal estímulo nervoso para contração do músculo detrusor, ao mesmo tempo em que se evitam efeitos colaterais exacerbados que ocorreriam se os receptores nicotínicos também fossem atingidos. Ainda assim, apresentam efeitos sistêmicos desagradáveis, já que o bloqueio dos receptores muscarínicos não

ocorre apenas na bexiga, onde predominam receptores M2 (65%) e M3(35%). O bloqueio ocorre impedindo-se a interação da acetilcolina com receptor e inibindo a liberação deste neurotransmissor na fenda sináptica pós-ganglionar. Entre as principais queixas das pacientes destacam-se boca seca, tontura, constipação, sonolência e turvação visual. São contra-indicados em pacientes com retenção urinária ou naqueles com glaucoma de ângulo agudo não controlado.

Malone-Lee *et al* (2003)<sup>56</sup>, não encontraram diferença quando tratou pacientes com sintomas de bexiga hiperativa com EUD positivo ou normal. Ambos tiveram a mesma resposta ao tratamento medicamentoso, colocando em dúvida a necessidade de se realizar o estudo urodinâmico nessas pacientes antes de iniciar o tratamento.

Existem dois tipos de anticolinérgicos:

I-Mistos (antiespasmódicos): Combinam ação antimuscarínica com relaxante muscular direta (independente de receptores) e anestésica local. Os principais representantes desses grupos são a oxibutinina e o trospium.

II-Puros: representados pelo tolterodine, propantelina, darifenacin e o vamicamide.

Podem ser também classificados em aminoterciários ou aminoquaternários. Os primeiros diferenciam-se por possuírem potência menor e atravessar a barreira hematoencefálica. Devem ser portanto utilizados com cautela em mulheres idosas, pois o efeito anticolinérgico central pode levar a queda da acuidade mental e/ou redução da memória.

Cloridrato de Oxibutinina (Retemic®, Incontinol®)

Foi o primeiro anticolinérgico utilizado no tratamento da bexiga hiperativa (aprovado pela FDA em 1975). É uma amina terciária, habitualmente utilizada por via oral. Quando absorvido, no trato gastrointestinal superior, possui metabolismo hepático (através do citocromo P450) gerando o metabólito ativo N-desetil-oxibutinina, principal responsável pelos efeitos colaterais. Sua eficácia foi amplamente comprovada nos últimos anos em diversos estudos, assim como sua difícil aceitação decorrente dos efeitos colaterais, sendo o principal a secura orofaríngea. Sua ação mista (anticolinérgica, relaxante muscular e anestésica local) se dá com relativa seletividade sobre receptores M1 e M3.

A formulação de liberação-imediata é apresentada com comprimidos de 2,5 mg e 5 mg para uso inicial em três tomadas diárias. Pode-se aumentar esta dose até 30mg por dia se bem tolerado.

Um pouco mais recentemente (1999) foi lançada sua formulação de liberação-lenta: Ditropan XL com 5, 10 ou 15mg (no Brasil encontra-se no mercado o Retemic UD 10mg) para uma tomada diária. Evita-se a grande flutuação nos níveis séricos observada na formulação de liberação imediata. Além disso, graças a sua absorção no trato gastro-intestinal inferior (evitando o sistema do citocromo P450), produz menor quantidade do princípio ativo, reduzindo muito os efeitos colaterais. Anderson *et al* (2004)<sup>57</sup> demonstraram a superioridade desta formulação com redução da incontinência média semanal em 83% contra 49% da anterior.

Outras duas possibilidades de uso ainda não possuem comercialização nacional: transdérmica e intravesical. Ambas possuem resultados comparáveis às formulações anteriores com menos efeitos colaterais. A forma transdérmica é comercializada em adesivos de 3,9 cm<sup>2</sup> utilizados por três dias cada (3,9mg/dia). As principais queixas encontradas são eritema e prurido no local do adesivo. A formulação intravesical possui difícil manipulação limitando seu uso aos casos de má aceitação das formulações orais, especialmente em pacientes com indicação de cateterismo intermitente. Uma

bomba para liberação intravesical de oxibutinina vem sendo testada como uma alternativa que trará praticidade e poucos efeitos colaterais.

#### Tartarato de Tolterodine (Detrusitol®)

Trata-se de uma amina terciária comprovadamente eficaz contra a bexiga hiperativa lançada em 1998. Não apresenta grande seletividade por nenhum dos 5 tipos de receptores muscarínicos. Sua metabolização é hepática gerando um princípio ativo (5-hidroximetil)<sup>58</sup>.

Estudos comparando tolterodine com oxibutinina demonstraram haver 8 vezes menor afinidade do primeiro por receptores muscarínicos de glândulas salivares. Além disso, por ser menos lipofílico atravessa a barreira hematoencefálica em pequena quantidade, com menores efeitos sobre o sistema nervoso central. Sua principal desvantagem, ainda hoje, é o custo elevado.

Possui também as formas de liberação imediata (com 1mg ou 2 mg duas vezes ao dia) e liberação lenta (Detrusitol LA®, com 2mg ou 4 mg uma vez ao dia). Von Kerrebroeck *et al.* (2001)<sup>59</sup>, comparou as duas formas de apresentação, concluindo que a forma de liberação lenta associa maior eficácia com efeitos colaterais mais discretos.

Vários trabalhos compararam esses dois medicamentos, citamos Apell *et al* (2001)<sup>60</sup> que compararam o uso da oxibutinina de liberação lenta com o tolterodine de liberação imediata em homens e mulheres por 12 semanas. Ambos apresentaram eficácia semelhante. A diferença se faz na incidência dos efeitos colaterais.

#### Cloridrato de Trosipium (Sanctura®)

Foi aprovado pelo FDA em maio de 2004. Derivado do nortropanol, é uma amina quaternária e como tal não ultrapassa a barreira hematoencefálica, o que reduz significativamente os efeitos colaterais sobre, o sistema nervoso central e a capacidade cognitiva<sup>61</sup>. Possui ação mista combinando efeito anticolinérgico com relaxante muscular. É um competidor potente da acetilcolina com alta afinidade pelos receptores M1, M2 e M3.

A dose utilizada é de 20mg duas vezes ao dia, uma hora antes das refeições. Pacientes com função renal severamente prejudicada ou idosos devem utilizar apenas uma tomada diária de 20mg. Estudos comparando esta medicação com antimuscarínicos freqüentemente utilizados revelaram semelhante eficácia. Os efeitos colaterais foram menores do que os encontrados com a oxibutinina.

Diefenbach *et al* (2005)<sup>62</sup> demonstraram que a oxibutinina e o tolterodine provocam importante prejuízo no sono REM em pacientes com mais de 50 anos, o que não ocorreu com o trosipium. Trabalhos comparando cloridrato de trosipium com oxibutinina de liberação imediata encontraram eficácia semelhante, porém com tolerabilidade maior ao primeiro<sup>63,64</sup>. Quando comparado com tolterodine evidenciou-se eficácia e efeitos colaterais semelhantes<sup>65</sup>.

#### Darifenacin (Enablex®)

Aprovado pelo FDA em dezembro de 2004, possui seletividade pelos receptores M3. Pode ser utilizado em doses de 7,5mg ou 15 mg. Ainda não se encontra disponível no mercado nacional.

#### Solifenacin (Vesicare®)

Também um anti-muscarínico M3 seletivo recentemente aprovado pelo FDA. Estudos em macacos e ratos evidenciaram seletividade pelo tecido vesical maior que o tolterodine e darifenacin<sup>66</sup>. Utilizado em doses únicas diárias de 5mg ou 10mg. Aguarda-se comercialização nacional em breve.

## 2- Antidepressivos

### Imipramina (Tofranil®)

É o antidepressivo tricíclico mais utilizado no tratamento da bexiga hiperativa. Possui ação anticolinérgica combinada com atividade  $\alpha$ -adrenérgica, que aumenta o tônus do esfíncter uretral. Por isso possui sua principal indicação nas pacientes com incontinência urinária mista. As doses utilizadas variam de 25mg a 75mg ao dia. Pode causar hipotensão postural (principalmente em pacientes idosas) e alterações de condução cardíaca, sendo as crianças particularmente susceptíveis a estas. Não devem ser prescritas em pacientes com distúrbios psiquiátricos tipo mania e naquelas que estiverem fazendo uso de inibidores da MAO.

## 3- Toxina Botulínica A (Botox)

Produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*, vem sendo utilizada como medicação de segunda linha na bexiga hiperativa. Age por bloqueio seletivo da liberação de acetilcolina nas terminações nervosas. Aplicam-se 300 unidades nas pacientes com hiperatividade de origem neurogênica ou 200 nas pacientes com bexiga hiperativa idiopática, em 20 a 30 locais do músculo detrusor próximos ao trígono vesical. Podem ser feitas ambulatorialmente, com anestesia local utilizando um cistoscópio flexível.

## Referências Bibliográficas

- 1 - Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, van Kerrebroeck P, Victor A, Wein A. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002;21:167-178
- 2 - Wein AJ and Rovner ES. Definition and epidemiology of overactive bladder. *Urology* 2002;60 (Suppl.5A):07-12
- 3 - Brown JS, McGhan WF, Chokroverty AS. Comorbidities associated with overactive bladder. *Am J Managed Care* 2001; 6 (Suppl): S574-S579
- 4 - Abrams P and Wein AJ. Introduction: overactive bladder and its treatments. *Urology* 2000; 55 (5A): 01-02
- 5 - Milson I, Abrams P, Cardozo L, Roberts RG, Thüroff J, Wein AJ. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU International* 2001; 87: 760-766
- 6 - Stewart WF, Herzog R, Wein AJ, Cundiff G, Norton P, Corey R. Prevalence and impact of overactive bladder in United States. Results from NOBLE program. *Neurourol Urodyn* 2001;20: 403-422
- 7 - De Groat, WC, Booth, AM, Yoshimura, N. Neurophysiology of micturition and its modification in animal models of human disease. In: Maggy, CA – The autonomic nervous system. London, Harwood Academic Publishers, 1993, vol.3, p. 227-290
- 8 - Goldberg RP and Sand PK. Pathophysiology of the overactive bladder. *Clinical Obstet and Gynecol* 2002; 45(01): 182-192
- 9 - Griffiths DJ, Mc Craken PN, Harrison GM, et al. Cerebral etiology of urinary urge incontinence in elderly people. *Age Ageing* 1994; 23:246-250
- 10 - Mark SD and Webster GD. Detrusor Hyperactivity. In Raz S. *Female Urology*, 2nd ed. W.B. Saunders Company, 1996. p. 231-243

- 11 – Wise B. Detrusor instability and hyperreflexia. In: Cardozo, L – Urogynecology. London, Churchill Livingstone, 1997, p. 287-306
- 12 - Abrams P. Detrusor instability and bladder outlet obstruction. *Neurourol Urodyn* 1985; 4: 317
- 13 - Dixon JS, Gilpin CJ, Gilpin SA, et al. Sequential morphological changes in the pig detrusor in response to chronic partial urethral obstruction. *Br J Urol* 1989; 64: 385-390
- 14 - Saito M, Yokoi K, Ohmura M, et al. Effects of partial outflow obstruction on bladder contractility and blood flow to the detrusor: comparison between mild and severe obstruction. *Urol Int* 1997; 59: 226-230
- 15 - Greenland J and Brading A. The effect of bladder outlet obstruction on detrusor blood flow changes during the voiding cycle in conscious pigs. *J Urol* 2001; 165: 245-248
- 16 - Mostwin JL, Karim OM, van Koeveringe G, et al. The guinea pig as a model of gradual urethral obstruction. *J Urol* 1991; 145: 854-858
- 17 - Tuttle JB and Steers WD. Nerve growth factor responsiveness of cultured major pelvic ganglion neurons from the adult rat. *Brain Res* 1992; 588: 29-40
- 18 - Morrison JFB. The excitability of the micturition reflex. *Soc J Urol Nephrol* 1995; 29 (Suppl. 175): 21-25
- 19 - Andersson KE and Hedlund P. Pharmacologic perspective on the physiology of the lower urinary tract. *Urology* 2002; 60 (Suppl 5A): 13-18
- 20 - Morrison JFB. The activation of the bladder wall afferent nerves. *Exp Physiol* 1999; 84: 131-136
- 21 - Habler HJ, Janig W and Koltzenburg M. Activation of unmyelinated afferent fibers by mechanical stimuli and inflammation of the urinary bladder in the cat. *J Physiol* 1990; 425: 545-562
- 22 - Mostwin JL. Pathophysiology: the varieties of bladder overactivity. *Urology* 2002; 60 (Suppl 5A): 22-27
- 23 - Andersson KE and Hedlund P. Pharmacologic perspective on the physiology of the lower urinary tract. *Urology* 2002; 60 (Suppl. 5A): 13-20
- 24 - Burnstock G. Release of vasoactive substances from endothelial cells by shear stress and purinergic mechanosensory transduction. *J Anat* 1999; 194:335-342
- 25 - Namasivayam S, Eardley I and Morrison JF. Purinergic sensory neurotransmission in the urinary bladder: an in vitro study in the rat. *BJU Int* 1999; 84: 854-860
- 26 - Andersson KE and Persson K. Nitric oxide synthase and the lower urinary tract: possible implications for physiology and pathophysiology. *Scand J Urol Nephrol* 1995; 29 (Suppl 175): 43-53
- 27 - Lecci A and Maggi CA. Tachykinins as modulators of the micturition reflex in the central and peripheral nervous system. *Regul Pept* 2001; 101: 1-18
- 28 - de Groat WC, Kawatani M, Hisamitsu T, et al. The role of neuropeptides in the sacral autonomic reflex pathways of the cat. *J Auton Nerv Syst.* 1983; 7: 339-350
- 29 - Gu J, Restorick JM, Blank MA, et al. Vasoactive intestinal polypeptide in the normal and unstable bladder. *Br J Urol* 1983; 55: 645-647
- 30 - Mills IW, Greenland JE, McMurray G, et al. Studies of the pathophysiology of idiopathic detrusor instability: the physiological properties of the detrusor smooth muscle and its pattern of innervation. *J Urol* 2000; 163: 646-651
- 31 - Elbadawi A, Yalla SV and Resnick NM. Structural basis of geriatric voiding dysfunction III. Detrusor Overactivity. *J Urol* 1993; 150: 1668-1680
- 32 - Kuru M. Nervous control of micturition. *Physiol Ver* 1965; 45: 425-494
- 33 - Koonings PP and Bergman A. Urethral pressure changes in women with detrusor instability. Bladder or urethral pathologic process? *Urology* 1991; 37: 540-542
- 34 - Petros PEP and Ulmsten UI. An integral theory of female urinary incontinence. Experimental and clinical considerations. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990; 69 (Suppl 153): 7-31
- 35 - Milson I, Abrams P, Cardozo L, Roberts RG, Thüroff J, Wein AJ. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU International* 2001; 87: 760-766

- 36 - Abrams P and Wein AJ. Introduction: overactive bladder and its treatments. *Urology* 2000; 55 (5A): 01-02
- 37 - Dwyer PL and Rosamilia A. Evaluation and diagnosis of the overactive bladder. *Clin Obstet and Gynecol* 2002; 45 (1): 193-204
- 38 - Gibson JS, Pardley J and Neville J. Infra-red low power laser therapy on acupuncture points for treatment of the unstable bladder. In: Read by titles. The twentieth meeting of the International Continence Society 1990:146-147.
- 39 - Couillard DR and Webster GD. Detrusor Instability. In: *Urologic Clinics of North America* 1995; 22 (3): 593- 612
- 40 - Jeffcoate TNA and Francis WJA. Urgency incontinence in the female. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 94:604-618
- 41 - Wall LL and Phil D. The unstable bladder. In: *Te Linde's Operative Gynecology*. J.B. Lippincott Company, 1993, vol.1, n0 10. p. 1-10
- 42 - Bors E. Effect of electrical stimulation of the pudendal nerves on the vesical neck: Its significance for the function of the cord bladders. *J Urol* 1952; 167:925
- 43 - Lindström S, Fall M, Carlsson CA, Erlandson BE. The neurophysiological basis of bladder inhibition in response to intravaginal electrical stimulation. *J Urol* 1983; 129:405-410
- 44 - Eriksen BC, Bergmann S, Eik-Ness SH. Maximal electrostimulation of the pelvic floor in female idiopathic detrusor instability and urge incontinence. *Neurourol Urodyn* 1989; 8:219-230
- 45 - Bors E and Conmarr AE. *Neurological urology*. S.Karger, Basel-München- Paris- New York, 1971
- 46 - Ohlsson BL, Lindström S, Erlandson BE, Fall M. Effects of some different pulse parameters on bladder inhibition and urethral closure during intravaginal electrical stimulation: na experimental study in the cat. *Med Biol Eng Comput* 1986; 24:27-33
- 47 - Erlandson BE, Fall M, Carlsson CA. The effect of intravaginal electrical stimulation on the feline urethra and urinary bladder. Electrical parameters. *Scan J Urol Nephrol* 1977; (Suppl. 44):5-17
- 48 - Yamanishi T and YASUDA K. Electrical stimulation for stress incontinence. *Int Urogynecol J* 1998; 9:281-290
- 49 - Fall M, Ahlström K, Carlsson CA, Ek A, Erlandson BE, Frankenberg S, Mattiasson A. Contelle: pelvic floor stimulation for female stress-urge incontinence. A multicenter study. *Urology*1986; 27:282-287
- 50 - Okada N, Igowa Y, Nishizawa. Functional electrical stimulation for detrusor instability. *Int Urogynecol J* 1999; 10:329-335
- 51 - Bourcier AP and Juras JC. Nonsurgical therapy for stress incontinence. *Urol Clin North Am* 1995; 22:613-627
- 52 - Shafik A and Shafik IA. Overactive bladder inhibition in response to pelvic floor muscle exercises. *World J Urol* 2003; 20: 374-377
- 53 - Burgio KL, Locher JL, Goode PS, et al. Behavioral vs drug treatment for urge urinary incontinence in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 280: 1995
- 54 - Kramer W, Fleck S, Evans W. Strength and power training: physiological mechanisms of adaptation. *Exercise Sport Sci Rev* 1996; 243: 63-97
- 55 - Wilson D, Hay Smith E, Bo K, et al. Conservative treatment for women. In Abrams P, Khoury S and Wein A (eds): 1st International Consultation on incontinence. Plymouth, UK: Health Publications Ltd 1999 pp. 579-636
- 56 - Malone-Lee J, Henshaw DJ, Cummings K et al. Urodynamic verification of an overactive bladder is not a prerequisite for antimuscarinic treatment response. *BJU Int* 2003; 92(4): 415 –417
- 57 - Anderson R, Preik M, Albrecht D, O'Connell M, Hampel C. Effect of controlled-release delivery on the pharmacokinetics of oxybutynin at different dosages: severity-dependent treatment of the overactive bladder. *BJU Int* 2004; 94(6): 821 – 827
- 58 - Nilvebrant L, Andersson KE, Gillberg PG, Stahl M, Sparf B. Tolterodine-a new bladder selective antimuscarinic agent. *Eur J Pharmacol* 1997; 327:195-207

- 59 - Von Kerrebroeck PE. Tolterodine once-daily: Superior efficacy and tolerability in the treatment of overactive bladder. *Urology* 2001; 57: 414 – 421
- 60 - Appell RA, Sand P, Dmochowski R. Overactive Bladder : Judging Effective Control and Treatment Study Group. Prospective randomized controlled trial of extended-release oxybutynin chloride and tolterodine tartrate in the treatment of overactive bladder : results of the OBJECT Study. *Mayo Clin Proc* 2001; 76(4) : 358 – 363
- 61 - Pak RW, Petrou SP, Staskin DR. Trospium chloride: a quaternary amine with unique pharmacologic properties. *Curr Urol Rep*2003; 4(6) : 436 – 440
- 62 - Diefenbach K, Arold G, Wollny A, Schwantes U, Haselmann J, Roots I. Effects on sleep of anticholinergics used for overactive bladder treatment in healthy volunteers aged > or = 50 years. *BJU Int* 2005; 95(3) : 346 – 349
- 63 - Madersbach H, Stöhrer M, Richter R. Trospium Chloride versus oxybutynin: a randomized, double-blind multicentre trial in the treatmente of detrusor hyper-reflexia. *Br J Urol* 1995; 75(4): 452 - 456
- 64 - Halaska M, Ralph G, Wiedemann A, Primus G, Ballering-Brühl B, Höfner K, Jonas U. Controlled, double-blind, multicentre clinical trial to investigate long-term tolerability and efficacy of trospium chloride in patients with detrusor instability. *World J Urol* 2003; 20(6) : 392 – 399
- 65 - Jünemann KP and Al-Shukri S. Efficacy and tolerability of trospium chloride and tolterodine in 234 patients with urge syndrome: a double-blind, placebo-controlled, multicentre, clinical trial. *Neurourol Urodyn* 2000; 19(4): 488 – 490
- 66 - Ohtake A, Ukai M, Hatanaka T, Kobayashi S, Ikeda K, Sato S, Miyata K, Sasamata M. In vitro and in vivo tissue selectivity profile of solifenacin succinate (YM905) for urinary bladder over salivary gland in rats. *Eur J Pharmacol* 2004; 492 (2-3): 243 - 250