

# **Disfunção Miccional em Traumatismos Vertebro-Medulares**

Mariana Isabel Carvalho Batista Esteves

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

E-mail: [mariana.cbesteves@gmail.com](mailto:mariana.cbesteves@gmail.com)

# Índice

<b>Resumo .....</b>	<b>1</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>2</b>
<b>Lista de Abreviaturas.....</b>	<b>3</b>
<b>Introdução.....</b>	<b>4</b>
<b>Materiais e Métodos .....</b>	<b>5</b>
<b>Controlo neurológico do tracto urinário inferior .....</b>	<b>6</b>
Inervação periférica .....	6
Vias nervosas centrais.....	11
Circuitos reflexos da micção .....	14
<b>Epidemiologia do traumatismo vertebro-medular.....</b>	<b>17</b>
<b>Disfunção após traumatismo vertebro-medular.....</b>	<b>19</b>
Lesão vertebro-medular suprasagrada .....	21
Lesão vertebro-medular sagrada.....	25
Correlação neurológica e urodinâmica .....	26
Fisiopatologia da disfunção miccional neurogénica.....	27
<b>Diagnóstico da disfunção miccional neurogénica.....</b>	<b>33</b>
Avaliação clínica inicial .....	33
Exames complementares de diagnóstico .....	37
<b>Abordagens terapêuticas na actualidade .....</b>	<b>40</b>
Tratamento conservador .....	41
Terapia comportamental.....	41
Cateterismo vesical.....	44
Terapia farmacológica .....	49
Tratamento cirúrgico .....	56
Tratamento da disfunção esfíncteriana.....	56
Tratamento da hiperactividade do detrusor .....	60
<b>Conclusão .....</b>	<b>61</b>
<b>Bibliografia .....</b>	<b>63</b>

## Resumo

A disfunção miccional que sucede ao traumatismo vertebro-medular, frequentemente designada de bexiga neurogénica, é uma das consequências mais importantes e limitativas para o indivíduo, após este tipo de lesão. A reorganização das vias de inervação da bexiga altera o controlo voluntário da micção e causa a emergência de reflexos não fisiológicos, de onde advêm os diferentes sintomas. Ainda que a incidência dos traumatismos tenha vindo a diminuir, as sequelas devastadoras impostas ao indivíduo, quer imediatas quer futuras, que condicionam a sua qualidade de vida e dificultam uma recuperação funcional completa, fazem com que estes nunca deixem de representar uma importante causa de morbilidade.

Décadas de investigação na área e os conhecimentos adquiridos acerca dos mecanismos moleculares, organizacionais e neuroquímicos permitiram desenvolver estratégias de tratamento cada vez mais eficazes, particularmente na área da farmacologia. Actualmente, os objectivos passam pelo desenvolvimento de agentes que se revelem seguros e com um adequado perfil de reacções adversas, contra novos alvos terapêuticos.

Este artigo de revisão pretende, assim, analisar e resumir a anatomia e a fisiologia do tracto urinário inferior e do processo miccional, bem como a fisiopatologia da sua disfunção de etiologia neurogénica. Pretende ainda abordar as manifestações clínicas que subjazem a esta patologia, os meios de diagnóstico disponíveis ao seu estudo e as estratégias terapêuticas recomendadas actualmente. Para a sua realização, foi pesquisada a literatura científica relevante através da base de dados PubMed, dando preferência aos estudos mais recentes, quando possível. Foram ainda consultados livros e publicações da especialidade.

**Palavras-chave:** traumatismo vertebro-medular, disfunção miccional, bexiga neurogénica, hiperactividade neurogénica do detrusor

## **Abstract**

*Voiding dysfunction following spinal cord injury, often referred to as neurogenic bladder, is one of the most important and limiting consequences for the individual, after this kind of injury. The reorganization of bladder innervation pathways alters the voluntary control of micturition and causes the emergence of non-physiological reflexes, from which the different symptoms arise. Even though the incidence of spinal cord injuries has been declining, the devastating sequelae imposed upon the individual, either immediate or upcoming, which affect his quality of life and hinder a full functional recovery, make that these never cease to represent a major morbidity cause.*

*Decades of research in the field and the acquired knowledge about the molecular, organizational and neurochemical mechanisms allowed developing increasingly effective treatment strategies, particularly in the area of pharmacology. Currently, the objective is the development of agents found to be safe and with a proper adverse event profile, against new therapeutic targets.*

*This review thus aims to analyze and summarize the anatomy and physiology of the lower urinary tract and voiding process, as well as the pathophysiology of its dysfunction of neurogenic etiology. It also intends to address the clinical manifestations that underlie this pathology, the diagnostic procedures available for its study and the treatment strategies currently recommended. For accomplishing this, relevant scientific literature was searched via PubMed database and preference was given to the more recent studies, whenever possible. Books and publications of the specialty were also consulted.*

**Keywords:** *spinal cord injury, voiding dysfunction, neurogenic bladder, neurogenic detrusor hyperactivity*

## Lista de Abreviaturas

ATP – Adenosina Trifosfato

CGRP – *Calcitonin Gene-Related Peptide*

CPM – Centro Pôntico da Micção

CVI – Cateterismo Vesical Intermitente

CVP – Cateterismo Vesical Permanente

DLPP – *Detrusor Leak Point Pressure*

EUA – Estados Unidos da América

ITU – Infecção do Tracto Urinário

LVM – Lesão Vertebro-Medular

NGF – *Nerve Growth Factor*

NO – *Nitric Oxide*

NMI – Neurónio Motor Inferior

NMS – Neurónio Motor Superior

PACAP – *Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide*

SCP – Substância Cinzenta Periaqueductal

SNA – Sistema Nervoso Autónomo

SNC – Sistema Nervoso Central

SNP – Sistema Nervoso Parassimpático

SNS – Sistema Nervoso Simpático

TUI – Tracto Urinário Inferior

TUS – Tracto Urinário Superior

TVM – Traumatismo Vertebro-Medular

VIP – *Vasoactive Intestinal Peptide*

## Introdução

O TVM constitui sempre um evento inesperado e catastrófico. Representa, nas suas formas mais graves, uma ocorrência devastadora para o indivíduo, que, subitamente, se vê privado de uma vida autónoma e com qualidade. As consequências da lesão espinhal são inúmeras e variadas, podendo manifestar-se a nível de qualquer sistema orgânico; na maioria dos casos, os danos persistem ao longo da vida e afectam negativamente não só o doente, mas também a sua família e a sociedade em geral.

De entre todas, a disfunção vesical é uma das consequências mais importantes e limitativas para o doente. O controlo da micção deriva de complexos circuitos periféricos e centrais, dependentes da integridade do SNC e de comportamentos aprendidos durante a sua maturação; percebe-se, assim, que a função do TUI se reveste de características únicas, que não se observam em mais nenhum sistema visceral.

Após o TVM, a reorganização das vias de inervação da bexiga provoca a disrupção do controlo miccional voluntário e a emergência de reflexos não fisiológicos, de onde advêm os diferentes sintomas que caracterizam a chamada bexiga neurogénica. Ainda que variados, estes constituem sempre uma importante causa de morbilidade, condicionando fortemente a qualidade de vida do indivíduo e dificultando a sua recuperação funcional. Por este motivo, a bexiga neurogénica constitui um tema de investigação aliciante, na busca de soluções terapêuticas eficazes e seguras que possam ser oferecidas a estes doentes.

Este artigo de revisão pretende, assim, dar a conhecer a anatomofisiologia do processo miccional e a fisiopatologia da sua disfunção de causa neurogénica, abordando a clínica que lhe está subjacente e os meios de diagnóstico disponíveis ao seu estudo e focando, particularmente, as terapêuticas mais recomendadas nos dias de hoje.

## Materiais e métodos

O presente artigo de revisão foi realizado com base na pesquisa da literatura científica publicada até à data da base de dados PubMed, utilizando combinações dos termos “*Spinal Cord Injury*”, “*Neurogenic Bladder*”, “*Neurogenic Bladder Dysfunction*”, “*Bladder Neural Control*”, “*Spinal Cord Injury AND Epidemiology*”, “*Neurogenic Bladder AND Physiopathology*”, “*Neurogenic Bladder AND Management*”.

A pesquisa foi filtrada pela língua, aceitando-se artigos escritos em português, inglês ou espanhol, e pela data, preferindo-se artigos publicados a partir de 2000 (com algumas exceções, quando relevante). Restringiu-se ainda a pesquisa por tipo de artigo a *case reports*, *clinical trials*, *guidelines*, meta-análises e revisões e pela disponibilidade da sua versão completa, quer *online*, quer através da Biblioteca das Ciências da Saúde. Foram excluídos da pesquisa estudos em animais ou em grupos etários específicos.

A selecção dos artigos foi feita, em primeiro lugar, pelo título e, de seguida, pela leitura dos resumos de todos os que apresentaram um título relevante. Quando o resumo se mostrou igualmente relevante, obteve-se a versão completa do texto, sempre que esta se encontrava disponível.

Foram ainda consultados livros da especialidade e as edições disponíveis *online* da *Acta Urológica*, editada pela Associação Portuguesa de Urologia.

# Controlo neurológico do tracto urinário inferior

## 1. INERVAÇÃO PERIFÉRICA

A necessidade de controlo voluntário sobre as estruturas viscerais que compõem o TUI exige uma interacção complexa entre vias nervosas aferentes e eferentes autonómicas e somáticas [1]. Assim, o TUI é inervado por três conjuntos de nervos periféricos, que englobam os sistemas nervosos parassimpático, simpático e somático [2-4].

### 1.1. Sistema nervoso parassimpático

Os neurónios parassimpáticos pré-ganglionares têm origem entre os segmentos S2 e S4 da espinhal medula [1-3], numa zona denominada núcleo parassimpático sagrado [2,5]. Envia axónios através das raízes ventrais e, posteriormente, dos nervos pélvicos até gânglios do plexo pélvico e da parede da bexiga [1,3-6]. Aqui estabelecem sinapses com neurónios pós-ganglionares, que inervam a bexiga por meio da libertação de acetilcolina e de neurotransmissores não-adrenérgicos/não-colinérgicos [1,4,6,7].

No Homem, a acetilcolina constitui o principal mecanismo excitatório do músculo detrusor e exerce a sua função principalmente a nível de receptores muscarínicos  $M_3$ , mas também  $M_2$  [1,4,7]. A maioria das fibras nervosas no interior do detrusor é parassimpática e distribui-se de forma uniforme e difusa por entre este [3,5], sendo escassa a inervação simpática [5,7]; é através da activação do SNP que se induz a contracção do detrusor e o consequente esvaziamento da bexiga.



Adicionalmente, existe um componente não-adrenérgico/não-colinérgico identificado na transmissão nervosa da maioria dos mamíferos [4,7]. Sabe-se, por exemplo, que os terminais nervosos parassimpáticos libertam ATP [3,6] e que esta molécula actua como co-transmissor, induzindo contracções rápidas e transitórias do detrusor [3]. No entanto, a contribuição deste mecanismo no Homem parece ser pequena, ainda que não se possa excluir que um possível papel importante em situações patológicas [7].

Já a nível do músculo liso uretral, a inervação parassimpática exerce um efeito inibitório directo mediado, pelo menos em parte, pela libertação de NO, que induz o relaxamento do esfíncter interno [3,4,6].

## **1.2. Sistema nervoso simpático**

As fibras nervosas simpáticas emergem dos segmentos T11 a L2 da espinhal medula e seguem um trajecto complexo, através da cadeia simpática latero-vertebral e dos nervos esplâncnicos inferiores, até estabelecerem sinapses nos gânglios do plexo mesentérico inferior. Daí, viajam nos nervos hipogástricos até ao plexo pélvico e às vísceras do tracto urinário inferior [1,2,4].

A activação das fibras nervosas adrenérgicas no detrusor provoca a libertação de norepinefrina, que estimula essencialmente os receptores  $\beta$  (numericamente maioritários na bexiga normal) e induz o relaxamento muscular [7]. Demonstrou-se a presença de receptores  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  e  $\beta_3$  no detrusor humano; no entanto, considera-se que o mais importante na indução do seu relaxamento é o subtipo  $\beta_3$  [2,7], que representa 97% do total de receptores- $\beta$  a nível do músculo liso vesical [85].

O efeito da estimulação de receptores  $\alpha$ -adrenérgicos a nível do detrusor normal é menos importante, tendo em conta que o grau de expressão destes é muito menor, comparativamente ao dos  $\beta$ -adrenérgicos. Mas é a nível do colo da bexiga e da uretra que estes receptores (principalmente o tipo  $\alpha_{1A}$ ), mais predominam: a sua activação garante a contracção do esfíncter interno e a manutenção do tónus uretral e da sua pressão interna [2].

A acção da norepinefrina sobre estes receptores parece traduzir-se ainda por um efeito inibitório sobre a actividade parassimpática [3,4,7] através da sua actuação em receptores pré-sinápticos  $\alpha_1$  presentes em terminais nervosos eferentes da parede vesical [5].

### **1.3. Sistema nervoso somático**

Os neurónios motores constituem os agentes do sistema nervoso somático a nível do TUI e são responsáveis pela inervação do esfíncter estriado da uretra e de músculos do pavimento pélvico [3,8]. Emergem da espinhal medula sagrada a nível dos segmentos S2 a S4, numa zona que se denomina núcleo de Onuf [1,3,4] e os seus axónios são enviados ao longo dos nervos pudendos, que transportam igualmente fibras nervosas sensitivas [3,4].

A nível periférico, a neurotransmissão é levada a cabo através da libertação de acetilcolina, que actua em receptores nicotínicos [3,4,6].

### **1.4. Vias aferentes**

As fibras nervosas aferentes que conduzem informação sensitiva do TUI para a espinhal medula lombosagrada viajam, juntamente com fibras eferentes, nos nervos pélvicos, hipogástricos e pudendos [4,6,8,9]. Sensações de enchimento vesical são transmitidas pelos

nervos pélvicos e hipogástricos; já a informação proveniente do colo da bexiga e da uretra viaja nos nervos pudendos, além dos hipogástricos [1,5].

Os neurónios aferentes, com origem nos gânglios das raízes dorsais dos nervos espinhais, distribuem os seus axónios pelas várias camadas da parede da bexiga e formam, a nível suburotelial, um plexo que envia terminais para o epitélio [9]. Este é particularmente denso na zona do colo vesical e na porção inicial da uretra e não se prolonga além da região equatorial da bexiga [1,8].

Os aferentes sagrados são mais abundantes na camada muscular e distribuem-se uniformemente pelo fundo e trígono da bexiga, enquanto os aferentes lombares se localizam no trígono e predominam na região suburotelial. Esta distribuição reflecte, de forma análoga, a dos neurónios eferentes e as diferenças no tipo de inervação (simpática ou parassimpática) a nível das várias regiões da bexiga [9].

Os aferentes mais importantes para o desencadeamento da micção são os que viajam no nervo pélvico até à espinhal medula sagrada e que, histologicamente, constituem pequenas fibras mielinizadas de tipo A $\delta$  e não mielinizadas de tipo C [4-6,9].

As primeiras têm as suas terminações entre as fibras musculares do detrusor e são facilmente excitáveis por pequenos aumentos fisiológicos do volume vesical e pelas contracções musculares [8]. Apresentam um baixo limiar de activação, variável entre valores de pressão intravesical de 5 a 15 mmHg, correspondentes àqueles a que o ser humano refere a primeira sensação de enchimento [4,9].

Respondem, então, à distensão vesical passiva ou à sua contracção activa [1,4,6,8,9] e participam em dois processos fundamentais: a percepção do grau de enchimento da bexiga e a mediação do reflexo miccional, através da monitorização da contracção muscular [8].

As fibras C localizam-se, essencialmente, na lâmina própria ou no urotélio [8]. Apresentam um elevado limiar de activação [9] e muitas parecem responder apenas a altos níveis de distensão da parede da bexiga, não sendo sensíveis à contracção do detrusor [8].

Outro grupo de fibras C – designadas “silenciosas” – não responde à distensão volumétrica normal, mas torna-se sensível a estímulos mecânicos por irritação química da mucosa [1,4,6,8]. O seu papel no TUI é o de sinalizar eventos inflamatórios ou nociceptivos [4,9].

Os neurónios aferentes sintetizam vários neuropeptídeos, tais como substância P, CGRP, PACAP ou VIP. Expressam ainda inúmeros receptores, tanto para estes peptídeos, como para outras substâncias, nomeadamente ATP, acetilcolina, prostaglandinas ou factores neurotróficos [6,9,29]. Estas moléculas funcionam como mediadores e são libertadas por vários tipos de células, influenciando a excitabilidade dos terminais aferentes e a sua resposta à estimulação mecânica [6,8]. A expressão de múltiplos receptores evidencia que os mecanismos sensitivos na bexiga são complexos e envolvem uma grande variedade de mecanismos de sinalização, tanto químicos como mecânicos [9].

## 2. VIAS NERVOSAS CENTRAIS

As vias aferentes primárias projectam para o ápex do corno dorsal da espinhal medula lombosagrada e, daí, enviam dendrites, algumas das quais terminando no núcleo sagrado parassimpático [4,6,9]. A projecção dos neurónios aferentes nos nervos pudendos sobrepõe-se, em parte, à anterior [9].

Também os neurónios eferentes pré-ganglionares simpáticos e parassimpáticos, com origem na substância cinzenta intermediolateral da espinhal medula, exibem um sistema extenso e bilateral de colaterais [1,4,6]. Mais uma vez, a distribuição dendrítica dos motoneurónios para o esfíncter externo é semelhante, o que leva a crer que as diferentes populações neuronais estabelecem sinapses com as mesmas vias espinhais [1,6]. Além disso, as vias neuronais eferentes sobrepõem-se marcadamente com as aferentes, sugerindo que existe uma convergência extensa também a este nível e que determinadas zonas da espinhal medula constituem importantes pontos de integração viscerosomática, possivelmente envolvidos na coordenação vesico-esfincteriana [1,8].

A nível segmentar, constituem-se sinapses com interneurónios espinhais [2,4,6], que recebem informação aferente proveniente do TUI, estabelecem conexões excitatórias e inibitórias com os neurónios eferentes (que medeiam respostas reflexas) e enviam projecções para centros supraespinhais [6]. Através destas últimas, é enviada informação sensitiva ascendente para o cérebro [5] e activado o componente voluntário da micção.

Na regulação da actividade do SNA a nível do TUI intervêm várias áreas do tronco cerebral, que incluem o centro pântico da micção, a substância cinzenta periaqueductal, os núcleos da rafe ou os locus coeruleus e subcoeruleus. Além destas, também o hipotálamo e o

córtex cerebral têm um papel activo no processo [1,4-6]. No entanto, ainda que muitas regiões sejam conhecidas, permanece a dúvida acerca das ligações que se estabelecem entre elas [5].

## **2.1. Substância cinzenta periaqueductal**

Localizada no mesencéfalo, é nela que terminam as projecções interneuronais com origem na espinhal medula [5,10], pelo que recebe um influxo contínuo de informação sensitiva aferente acerca do grau de enchimento da bexiga [10]. No entanto, integra também aferências de vários centros cerebrais superiores, como o sistema límbico ou o córtex cerebral (particularmente o pré-frontal [1]), que permanentemente informam acerca das características do ambiente que rodeia o indivíduo e da sua adequação para o início da micção [5,10].

De facto, a decisão de desencadear o reflexo miccional apenas num local e tempo socialmente aceites é um aspecto fundamental do comportamento humano e baseia-se em factores como o estado emocional do indivíduo, a apreciação do ambiente social ou o estado de repleção da bexiga [1,5]. A SCP, como centro de processamento de toda a informação, só autoriza o esvaziamento vesical se tanto o volume de urina na bexiga como o ambiente envolvente forem propícios à sua ocorrência [1,5,10].

## **2.2. Centro pôntico da micção**

Localiza-se na ponte e exerce controlo específico sobre as vias responsáveis pela inervação da bexiga. Não recebe projecções directas da espinhal medula sagrada, mas estabelece importantes conexões com a SCP; outras aferências são relativamente escassas e provenientes, essencialmente, do hipotálamo [10].

O efeito imediato da activação do CPM é a inibição dos esfíncteres uretrais e o desencadeamento de contracções vesicais [5,10]; por outro lado, lesões a este nível provocam retenção urinária [5]. As evidências actuais sugerem que os neurónios bulboespinais eferentes que projectam do CPM estabelecem conexão directa com os neurónios pré-ganglionares parassimpáticos [1,5]. Da mesma forma, projectam para interneurónios espinhais que, por sua vez, inibem os motoneurónios para o esfíncter estriado [10].

### 3. CIRCUITOS REFLEXOS DA MICÇÃO

As vias neuronais que controlam a função do TUI organizam-se em circuitos à primeira vista simples de *on-off*, que garantem que este sistema funcione em apenas dois modos: enchimento ou esvaziamento [1,4]. Os mecanismos subjacentes dependem, então, da viabilidade da referida via espinho-bulbo-espinhal, constituída por projecções ascendentes e descendentes, organizadas em torno dos circuitos neuronais que constituem o CPM [1,3,5,6].

#### 3.1. Fase de enchimento

O processo de enchimento da bexiga é maioritariamente um fenómeno passivo, dependente das propriedades viscoelásticas dos componentes da parede vesical, e ao longo do qual a pressão intravesical se mantém baixa e relativamente constante (inferior a 10 cmH<sub>2</sub>O) [1,2,4]. Os tecidos muscular e conjuntivo sofrem modificações espaciais, que garantem a elevada *compliance* da bexiga [2]; a acomodação de volumes progressivamente maiores de urina depende ainda do desdobramento da mucosa, com consequente aumento da superfície do urotélio [29].

A distensão progressiva da parede vesical envia disparos aferentes de baixa intensidade através de fibras A $\delta$  nos nervos pélvicos, que são processados a nível espinal segmentar e activam uma resposta reflexa do SNS [2-4,6]. Esta desencadeia um mecanismo de *feedback* negativo, que promove a contracção do esfíncter interno e a quiescência do SNP, com inibição da contracção do detrusor [1-4]. Assim, o aumento gradual da pressão intravesical estimula a actividade eferente inibitória e permite a acomodação de volumes progressivamente maiores de urina.



Paralelamente, a informação aferente promove a activação de neurónios motores nos nervos pudendos e a contracção do esfíncter externo da uretra [2,3,6], constituindo aquele que se conhece como “reflexo de guarda” [2,5] – um segundo mecanismo de *feedback* negativo, que promove a continência urinária [4].

### 3.2. Fase de esvaziamento

O esvaziamento da bexiga depende da activação das vias eferentes parassimpáticas e da inibição recíproca da actividade somática sobre o esfíncter externo da uretra. A reversão do padrão de estimulação eferente pode ocorrer a partir do momento em que o volume de urina e o grau de distensão da parede da bexiga ultrapassam um determinado valor limite e os disparos aferentes atingem um nível crítico [1,2].

Em adultos saudáveis, a micção é activada voluntariamente, ao contrário do que acontece em crianças pequenas, nas quais a ausência de controlo supraespinal eficaz promove o esvaziamento involuntário da bexiga sempre que o volume de urina atinge o valor limiar anteriormente descrito [1,2,4,5].

De facto, durante o crescimento, o processo de micção sofre diversas alterações. No feto, a eliminação da urina ocorre através de mecanismos não-neuronais; já em fases tardias do desenvolvimento pré-natal, a micção é regulada por vias reflexas primitivas organizadas na espinhal medula, que se mantêm até que o SNC adquira maturidade e a micção passe a ser controlada voluntariamente [11].

Assim, se as aferências que chegam à SCP acerca do grau de enchimento da bexiga forem suficientemente intensas e o ambiente que rodeia o indivíduo for propício ao

esvaziamento vesical, a micção é desejada de forma consciente; os centros cerebrais superiores cessam a inibição sobre a SCP que, por sua vez, activa o CPM [5]. A partir daqui, ocorre o relaxamento do esfíncter estriado e, em poucos segundos, a contracção do detrusor e o relaxamento do esfíncter interno, devido à acção do SNP e à inibição das vias simpática e somática. O consequente aumento da pressão intravesical permite o fluxo de urina [1,2,4].

## Epidemiologia do traumatismo vertebro-medular

A incidência do TVM varia, a nível mundial, entre 12,1 e 57,8 casos por milhão de habitantes nos países desenvolvidos e entre 12,7 e 29,7 nos países em desenvolvimento [12]. Segundo o *Nacional Spinal Cord Injury Statistical Center*, a incidência estimada de TVMs nos EUA, excluindo os sinistrados falecidos no local, é de 40 casos por milhão de habitantes [13,14]. Na Europa, os números variam consideravelmente entre países [15]; os únicos dados referentes a Portugal referem 57,8 casos por milhão, mas limitam-se a informação recolhida entre 1989 e 1992, unicamente nos hospitais da cidade de Coimbra [16], pelo que não são representativos da realidade nacional.

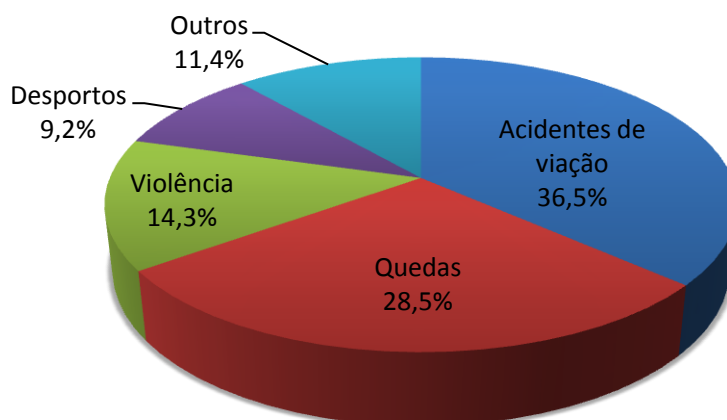
De um modo geral, a incidência do TVM tem vindo a diminuir, particularmente no que toca às lesões produzidas por acidentes de viação, em parte devido à aplicação de uma série de medidas com vista à melhoria das condições de segurança nas estradas e à sensibilização das populações [12].

O TVM afecta principalmente adultos jovens. No entanto, a idade média de ocorrência tem vindo a aumentar [13-15], em virtude do aumento da esperança média de vida, e situa-se desde 2010 nos 42,6 anos de idade [13]. Ainda assim, observa-se uma distribuição bimodal das taxas de incidência do TVM, com uma maior percentagem de adultos jovens lesionados em acidentes de viação e mais idosos lesionados em outras circunstâncias, particularmente quedas [12].

Em termos da distribuição entre géneros, os dados são também consistentes com uma prevalência superior do sexo masculino [12-15], tanto para lesões traumáticas como não-traumáticas, o que reflecte provavelmente diferentes níveis de exposição ao risco [12]. Nos EUA, 80,7% dos traumatizados medulares são homens [13].

Os mecanismos de lesão (Gráfico 1) variam bastante entre países, principalmente devido a diferenças geográficas e culturais [15]. A causa da LVM traumática é, consistentemente ao longo dos anos e em diversos países, os acidentes de viação [12-15], responsáveis por 89% dos casos na África Ocidental, a maior percentagem registada a nível mundial [15]. Figuram em segundo lugar as quedas [13-15] e, de seguida, os actos de violência, mais prevalentes na África do Sul, onde causam 62% dos casos de TVM. Nos EUA, associam-se particularmente a armas de fogo [15].

A proporção de TVM devido a quedas tem vindo a aumentar mundialmente entre os indivíduos idosos [12-14], enquanto aquela por actos violentos observou um aumento entre 1990 e 1999, seguida de uma diminuição a partir de 2005 [13,14]. Por fim, acidentes desportivos, frequentemente durante mergulho, rugby ou ginástica, também provocam alguns casos de TVM [13-15].



**Gráfico 1 – Principais causas de TVM nos EUA, desde 2010 [13]**

A realidade portuguesa assemelha-se à da maioria dos países estudados. Num estudo realizado no Hospital de Santo António [17], foi identificada uma maioria de doentes do sexo masculino e uma distribuição bimodal das idades, com picos na quarta e sétima décadas. A etiologia das lesões mimetizou igualmente a de outros países. As conclusões do estudo de Martins *et al.*, apesar de limitadas geograficamente, são sobreponíveis [16].

## Disfunção após traumatismo vertebro-medular

O TVM compromete a integridade da espinhal medula. Dele deriva uma interrupção, completa ou não, das projecções ascendentes e descendentes que se estabelecem entre a espinhal medula e os centros cerebrais, deixando os segmentos espinhais caudais à lesão desprovidos, em maior ou menor grau, de conexão com as estruturas superiores. Os neurónios afectados iniciam um processo de degeneração; a activação de células da glia promove a formação de tecido cicatricial no local da lesão, que, por sua vez, impede que se estabeleçam novas ligações entre os neurónios sobreviventes [18].

A nível do TUI, as consequências a longo prazo de um TVM dependem de factores como o local da lesão, a duração do insulto e a sua severidade, além de se se trata de uma lesão completa, incompleta, única ou múltipla [18-20].

Em termos de extensão da lesão, a ocorrência de tetraplegia implica envolvimento de um dos oito segmentos cervicais da espinhal medula; já a paraplegia pressupõe lesões a nível das regiões torácica, lombar ou sagrada. Nos EUA, desde 2010, a categoria neurológica mais frequente no momento da alta é a tetraplegia incompleta (Gráfico 2) [13].

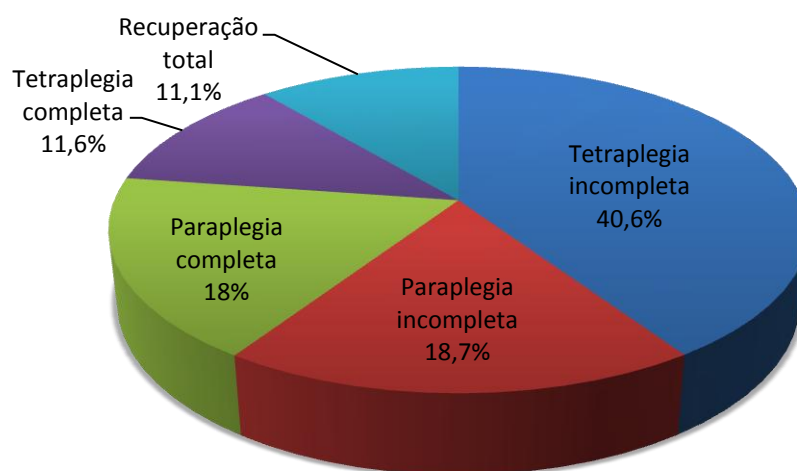


Gráfico 2 – Principais consequências do TVM nos EUA, desde 2010 [13]

Imediatamente após a ocorrência de um TVM significativo, assiste-se a um período designado de “choque medular” [3,19,20], que antecede a fase de recuperação a partir da qual são observáveis as modificações neurológicas características. Durante este período, as zonas no local da lesão e abaixo deste apresentam excitabilidade reduzida e há ausência de actividade somática e autonómica. Daí resulta paralisia muscular flácida, com acontractilidade e arreflexia vesicais.

No entanto, os esfíncteres interno e externo mantêm o tónus, pelo que o colo vesical permanece fechado, face a um reflexo miccional e controlo voluntário ausentes. Os doentes apresentam invariavelmente retenção urinária, que obriga a cateterismo vesical [3,19,20], e pode mesmo observar-se incontinência de refluxo, se a distensão vesical for muito acentuada [20].

O período de “choque medular” dura, em regra, 2 a 12 semanas [3,19]. Após esta fase, um novo reflexo miccional emerge de forma lenta, a nível segmentar, e depende exclusivamente de vias espinhais [6,9,18].

## 1. LESÃO VERTEBRO-MEDULAR SUPRASAGRADA

O TVM que ocorre acima da região sagrada da espinhal medula traduz um quadro designado de lesão do NMS [19]. São os mais frequentes, afectando principalmente os segmentos cervical e torácico da coluna vertebral [18,19]. A consciencialização das sensações provenientes do TUI pode não estar totalmente abolida mas, por ausência de comunicação entre a ponte e o segmento sagrado da espinhal medula [21] deixa de existir controlo supraespinhal voluntário do processo de micção [6,9].

De um modo geral, um TVM completo a este nível resulta em hiperactividade do músculo detrusor de causa neurogénica, frequentemente associada a dissinergia vesico-esfincteriana [19-25].

A hiperactividade do detrusor é definida pela *International Continence Society* como a presença de contracções musculares involuntárias durante a fase de enchimento da bexiga, desencadeadas por volumes de urina reduzidos [26]. São contracções de grande amplitude, relativamente organizadas e mantidas por potenciais de acção dependentes de  $Ca^{2+}$  [27].

Durante o período de recuperação do TVM, o detrusor desenvolve contracções involuntárias reflexas em resposta a estímulos viscerais. Inicialmente, estas não são sustentadas e geram uma pressão intravesical reduzida, mas, ao longo do tempo, tornam-se mais potentes e provocam esvaziamento involuntário da bexiga [19,21]. Devido ao elevado tónus muscular, verifica-se também a redução da *compliance* e capacidade da bexiga [22,24].

A dissinergia vesico-esfincteriana traduz a perda da relação de reciprocidade que deveria existir entre o detrusor e o esfíncter estriado. Em condições normais, a activação do CPM induz, simultaneamente, a contracção do detrusor e a supressão da actividade

esfincteriana [1,2,4,19]. Perante um TVM suprasagrado completo, deixa de existir modulação dos reflexos do pavimento pélvico [28], pelo que a contracção do esfíncter ocorre em simultâneo com as contracções involuntárias do detrusor e resulta em obstrução uretral funcional [1].

O esvaziamento insuficiente da bexiga devido à dissinergia, associado à hiperactividade do detrusor, origina elevadas pressões intravesicais [20,21,24,28]. Estas produzem hipertrofia do músculo liso, aumento acentuado das dimensões da bexiga [29] e trabeculação severa com formação de divertículos [19], o que traduz uma resposta adaptativa à hiperdistensão e ao aumento do trabalho do músculo liso na presença da obstrução [6].

No entanto, a consequência mais temível das elevadas pressões intravesicais é a deterioração do TUS, já que a hipertrofia da bexiga modifica o trajecto do ureter através da sua parede e potencia a ocorrência de refluxo vesico-uretérico [24].



## 1.1. Síndrome da bexiga hiperactiva

Em termos clínicos, a hiperactividade do detrusor, neste caso de etiologia neurogénica, derivada de TVM, traduz-se, em parte, por um quadro designado de bexiga hiperactiva. Os dois conceitos são, por vezes, erroneamente usados como sinónimos, mas enquanto o primeiro traduz uma observação urodinâmica, o segundo é uma definição meramente clínica [30].

A *International Continence Society* define a síndrome da bexiga hiperactiva como um conjunto de sintomas sugestivo de disfunção do TUI, que engloba a urgência miccional (com ou sem incontinência de urgência associada), a polaquiúria e a nictúria. Devem estar ausentes quaisquer factores metabólicos ou locais, tais como ITUs, que expliquem o quadro [26]. O sintoma de urgência miccional, traduzido por um desejo súbito e irresistível de urinar [26], constitui o parâmetro-chave na definição da síndrome. Esta pode ser acompanhada, ou imediatamente precedida, da perda involuntária de urina [30].

Quando a bexiga hiperactiva decorre de TVM, a sintomatologia é, pelas características da lesão em causa, muito mais rica e complexa. Assim, esta não se resume apenas à tríade enunciada, mas associa outros padrões sintomáticos e urodinâmicos, únicos até em relação a outras causas neurogénicas. A título de exemplo, em doentes que apresentem dissinergia vesico-esfincteriana, a retenção urinária, e não a incontinência, será a regra [25].

## 1.2. Disreflexia autonómica

Em doentes com TVMs suprasagrados acima do nível de T6, e particularmente em lesões cervicais altas [18], é comum o desenvolvimento de disreflexia autonómica [19,20].

Os episódios são desencadeados por estímulos mecânicos ou nociceptivos gerados abaixo do nível da lesão, como distensão vesical, impactação fecal ou inflamação visceral. Estes originam uma resposta reflexa do SNS a nível da espinhal medula toracolombar que, por ausência de controlo supraespinhal inibitório, resulta em acentuada vasoconstrição e mobilização de uma grande quantidade de sangue do leito vascular esplâncnico para a circulação sistémica. O aumento marcado do retorno venoso eleva a pressão arterial e activa baroreceptores carotídeos e aórticos [18,19,31].

Os reflexos baroreceptores activam o nervo vago e desencadeiam bradicardia, mantendo-se a hipertensão. Outras manifestações sistémicas da disreflexia autonómica incluem diaforese, *flushing* e cefaleias intensas e pulsáteis. Pode constituir uma situação fatal, na medida em que o aumento súbito das pressões arterial e intracraniana pode causar hemorragias cerebrais [19,31]. Deve ser imediatamente tratada com bloqueadores  $\alpha$ -adrenérgicos e removido o estímulo causal [19].

## 2. LESÃO VERTEBRO-MEDULAR SAGRADA

A este nível, o TVM completo que atinge a zona do cone medular e, eventualmente, os nervos da cauda equina, origina a chamada lesão do NMI [19]. Daí resulta arreflexia, tanto do detrusor como do esfíncter externo, e, conseqüentemente, uma bexiga de elevada capacidade e *compliance*. Como a inervação simpática se mantém intacta, o esfíncter interno conserva o tónus muscular e, apesar da baixa pressão intravesical, pode ocorrer incontinência de regurgitação, devido à grande capacidade vesical [19,24]. No entanto, se a lesão se estender à espinhal medula toracolombar, a inervação simpática também é afectada e o esfíncter interno apresenta-se incompetente [19].

### 2.1. Síndromes do cone medular e da cauda equina

Clinicamente, o TVM sagrado completo pode resultar numa destas síndromes, conforme a região da espinhal medula que é afectada. Apesar da alta frequência de LVMs que ocorrem a nível da espinhal medula toracolombar e, particularmente, da junção toracolombar (75 a 90%), a incidência destas síndromes na globalidade dos traumatizados medulares é de apenas 1,7 e 5,2%, respectivamente [32].

Paradoxalmente, a síndrome do cone medular manifesta alterações compatíveis com lesão do NMS, verificando-se a presença de dissinergia vesico-esfincteriana a nível da bexiga [32]. Características de lesão do NMI estão presentes, por exemplo, a nível muscular, mas são geralmente pouco severas. Já a síndrome da cauda equina traduz predominantemente a lesão do NMI, caracterizada por atonia do detrusor e retenção urinária [32,33]. Uma classificação recente diferencia os casos consoante a retenção é completa ou incompleta; os segundos não relatam episódios de retenção franca ou incontinência de regurgitação [33].

### 3. CORRELAÇÃO NEUROLÓGICA E URODINÂMICA

Apesar de correcta na maioria dos casos, a correlação entre os achados neurológicos e urodinâmicos em doentes com TVM nem sempre é exacta [20]. Quando se trata de TVMs únicos e completos, pode considerar-se que o quadro de disfunção miccional se correlaciona fortemente com o nível da espinhal medula a que ocorre a lesão e que a maioria dos doentes com lesões semelhantes terá as mesmas manifestações clínicas [22,23].

Weld *et al.* verificaram que esta correlação se torna mais fraca em TVMs múltiplos ou incompletos, nos quais o comportamento vesical é imprevisível, pelo que a realização de testes urodinâmicos é imperativa no estudo destes doentes. No entanto, não deixam de ser necessários em TVMs presumivelmente completos, já que a relação que se estabelece nestes casos também não é absoluta [22].

Além disso, como se verificou que os parâmetros urodinâmicos podem sofrer alterações ao longo do tempo, com deterioração silenciosa da função do tracto urinário sem que haja modificação aparente da condição neurológica, todos os traumatizados medulares devem ser mantidos sob controlo urológico a longo prazo [23].

## 4. FISIOPATOLOGIA DA DISFUNÇÃO MICCIONAL NEUROGÉNICA

As alterações fisiopatológicas da bexiga que se seguem ao TVM foram amplamente estudadas, no que toca às lesões suprasagradas. Sabe-se que, para que o TUI recupere função, é necessário que as vias neuronais se reorganizem. O aparecimento de um novo reflexo miccional depende de uma combinação de factores, nomeadamente (1) eliminação das vias inibitórias bulboespinais, (2) formação de novas sinapses na espinhal medula, (3) alterações na síntese, libertação ou actuação de neurotransmissores, (4) modificações do influxo aferente gerado na bexiga e/ou (5) modificações na expressão central ou periférica de factores neurotróficos [18].

### 4.1. Emergência de um novo reflexo miccional

No adulto que sofre um TVM, assiste-se à reemergência de reflexos primitivos do TUI, proeminentes durante os períodos iniciais do desenvolvimento humano, mas suprimidos após a maturação do SNC [11]. Estudos em animais permitiram teorizar que as fibras aferentes C são as responsáveis pelo aparecimento de novos reflexos [6,9,18,34,35], e não as fibras A $\delta$ , como acontece em condições normais, já que a condução de impulsos por estas últimas deixa de ser eficaz [1]. O período de latência do reflexo miccional é muito menor após o TVM [6,9,19], o que traduz a sua ocorrência a um nível espinal segmentar.

Os resultados da administração, em gatos, de capsaicina, uma neurotoxina específica das fibras C, suportam estas conclusões [34]. Nos animais saudáveis, o fármaco teve um efeito facilitador do reflexo miccional, pois actua como irritante local e estimula estas fibras aferentes nociceptivas a adquirir sensibilidade mecânica. No entanto, em gatos sujeitos a

TVM, verificou-se depressão do reflexo da micção e bloqueio completo das contrações involuntárias vesicais [9]. Estudos em ratos espelharam os mesmos resultados: a administração de uma dose de capsaicina suficiente para dessensibilizar as fibras C reduziu significativamente a pressão de esvaziamento vesical e o volume de resíduo miccional [35].

Ensaio clínico mimetizam resultados semelhantes em humanos: através da instilação intravesical de capsaicina, foi suprimida a hiperactividade do detrusor, aumentada a capacidade da bexiga e reduzido o número de episódios de incontinência [19].

Assim, é plausível que o TVM induza alterações a nível das fibras nervosas do TUI, de tal modo que as de tipo C passem a responder a estímulos mecânicos de distensão vesical e os reflexos aferentes por elas evocados (pouco importantes em condições normais) sejam facilitados [6,9,19].

## **4.2. Modificações do urotélio**

Em modelos animais, pouco tempo depois da ocorrência do TVM, é notória a perda de células da camada superficial do epitélio e da capacidade de interacção normal entre células, associada a uma marcada diminuição da resistência transepitelial. Ao longo do tempo, verifica-se também o aumento da permeabilidade à ureia e à água.

O TVM constitui, assim, uma importante causa de disfunção vesical, na medida em que induz a disrupção do urotélio e a perda da sua função barreira, fundamental no processo de armazenamento de urina [29].

### 4.3. Modificações do músculo detrusor

Uma característica comum do detrusor hiperactivo é a alteração da estrutura macroscópica da parede da bexiga [36]. Observam-se feixes musculares totalmente desinervados, a par de áreas aparentemente normais e de outras com inervação escassa [5,36]. Nas zonas desinervadas, há infiltração da parede por tecido conjuntivo e hipertrofia do músculo liso. Estas modificações sugerem a ocorrência de morte neuronal, provavelmente por isquémia da parede da bexiga, devido à elevada pressão intravesical que acompanha a dissinergia vesico-esfincteriana [36].

Por outro lado, entende-se que o processo de contracção muscular anómala após o TVM depende do desenvolvimento de um certo grau de comunicação entre os feixes musculares do detrusor, de modo a gerar uma actividade coordenada e organizada, associada à propagação rápida de correntes de  $Ca^{2+}$  [27].

Amostras de bexigas hiperactivas confirmam a presença de contracções tetânicas [5,36], típicas do músculo liso bem acoplado do tubo digestivo [36] e não do detrusor, cujas fibras musculares são, normalmente, mais individualizadas. Ikeda *et al.* detectaram um aumento das conexinas 26 e 43 no urotélio e na lâmina própria e verificaram que a administração de um bloqueador das *gap junctions* inibe a actividade espontânea da bexiga [27].

Estas alterações sugerem que as células passam a apresentar um acoplamento anómalo, que faz com que qualquer actividade eléctrica espontânea gerada num ponto do detrusor se propague facilmente aos feixes musculares vizinhos e desencadeie contracções síncronas [5,36]. A excitabilidade muscular aumentada, associada a maior conectividade celular, resulta, então, em hiperactividade vesical.

## **4.4. Modificações dos neurónios aferentes**

### **4.4.1. Morfológicas**

O TVM induz hipertrofia dos corpos celulares dos neurónios aferentes, o que reflecte a plasticidade das vias nervosas no restabelecimento da função vesical [37,38]. Considera-se que a hiperdistensão da bexiga e o aumento da quantidade de tecido obrigam à emergência de novas terminações nervosas e a alterações morfológicas nos neurónios aferentes. A criação de uma urostomia em modelos experimentais preveniu a hipertrofia neuronal e a da própria bexiga, sugerindo que as alterações morfológicas são mediadas por factores derivados da hiperdistensão vesical, nomeadamente o NGF [37]. Deste modo, conclui-se que as alterações dos neurónios aferentes são mais provavelmente devidas a interacção com o órgão-alvo do que com a espinhal medula lesada [38].

Além disso, é plausível que as fibras C aumentadas modifiquem o seu fenótipo para um semelhante ao das fibras A $\delta$ , já que a presença de neurofilamentos (um marcador de fibras mielinizadas A $\delta$ ) nos neurónios aferentes aumenta consideravelmente após o TVM, ao mesmo tempo que diminui a sua sensibilidade à capsaicina [19].

### **4.4.2. Electrofisiológicas**

A hiperactividade vesical após o TVM associa-se, pelo menos em parte, à hiperexcitabilidade das fibras C. Neste sentido, importa abordar as modificações que ocorrem nos canais de Na<sup>+</sup> e K<sup>+</sup> presentes na membrana dos neurónios aferentes [6,9,18,19,39].



Em ratos com espinhal medula intacta, a maioria das fibras C mostra uma reduzida excitabilidade, devido à presença de potenciais de acção de limiar elevado [38]. Após o TVM, este limiar reduz-se, devido a alterações das características dos canais de  $\text{Na}^+$  nas membranas e da distribuição das correntes iónicas [9,38]; a lesão contribui, assim, para uma activação neuronal facilitada [38].

Adicionalmente, verifica-se a supressão dos canais de  $\text{K}^+$  em paralelo com o aumento dos de  $\text{Na}^+$ . Deste modo, a fase de repolarização não ocorre, com consequente hiperexcitabilidade dos neurónios aferentes [6,9,19,39].

#### **4.5. Alteração da síntese e libertação de neuropeptídeos**

Uma das moléculas-chave na indução das alterações após o TVM é o NGF. Os seus níveis encontram-se aumentados na bexiga, espinhal medula [39,40] e gânglios das raízes dorsais [40] e parece estar implicado na plasticidade dos canais iónicos de  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$ . De facto, a administração crónica de NGF em ratos saudáveis induziu hiperactividade vesical, por meio das alterações iónicas anteriormente referidas [39].

O aumento do NGF parece associar-se à hipertrofia vesical e ao aumento do trabalho da bexiga, pois está igualmente presente em modelos de obstrução uretral [37,40]. Nestes últimos, a auto-imunização contra o NGF suprimiu a hiperactividade vesical, em parte, e reduziu a hipertrofia dos neurónios aferentes [39]. Já em modelos de TVM, a neutralização do NGF diminuiu os seus níveis circulantes e reduziu as contracções involuntárias da bexiga, a sua pressão máxima de esvaziamento [40] e as contracções dissinérgicas do esfíncter [41].

Assim, é plausível que a interacção entre a bexiga e os neurónios aferentes seja mediada por um aumento de factores neurotróficos produzidos no tecido vesical e

transportados retrogradamente até aos corpos celulares [19]. Em particular, o aumento do NGF contribui de forma importante para a dissinergia vesico-esfincteriana e para a hiperreflexia do detrusor e a sua supressão pode ser útil no tratamento destes doentes [40,41].

# Diagnóstico da disfunção miccional neurogénica

## 1. AVALIAÇÃO CLÍNICA INICIAL

Todos os doentes com disfunção neurogénica do TUI requerem uma avaliação clínica inicial que permita estabelecer as bases para o tratamento [30]. O diagnóstico e tratamento precoces são fundamentais, na medida em que previnem a deterioração irreversível do tracto urinário [42], que invariavelmente advém se nenhuma medida for tomada. Também é fulcral avaliar o desejo do doente de ser tratado e até que ponto, entendendo assim que terapias podem ser consideradas [30,43].

Deste modo, uma história clínica detalhada e um exame físico cuidadoso são as pedras basilares do estudo inicial do doente, mandatórios antes do planeamento de qualquer investigação diagnóstica adicional [42,44].

### 1.1. História clínica

A história da doença actual deve analisar a função do tracto urinário, a presença de sintomas-chave e o grau de continência do doente [25]. São avaliados o início, duração e evolução da disfunção urológica [25,42], além da presença de sintomas como urgência, polaquiúria ou nictúria, tipicamente associados a disfunção do enchimento da bexiga, ou de outros como hesitação ou jacto fraco, que mais comumente se relacionam com disfunção do esvaziamento [44]. A incontinência urinária, se presente, deve ser igualmente caracterizada em detalhe [25,42,44]. Outras questões importantes prendem-se com a noção de sensibilidade vesical e de esvaziamento completo e a necessidade de cateterismo crónico [25,42].

Mesmo em doentes com condições neurológicas presumivelmente fixas como um TVM pode existir deterioração sintomática, pelo que é fundamental identificar qualquer agravamento súbito da função urinária num doente previamente estável [44], bem como quaisquer sinais e sintomas de alarme (febre, disúria ou hematúria) [25,30], que apontem para uma descompensação de causa infecciosa.

Pedir ao doente que preencha um diário vesical, idealmente durante três dias é outra fonte de informação extremamente útil [24,44-46,77]. Este documenta o número de micções, a que horas ocorrem, o volume de urina eliminado, as sensações vesicais e os episódios de incontinência e urgência, bem como o tipo e quantidade de fluidos ingeridos [25,30,42,46,77].

Além disso, a aplicação de questionários validados pode ser importante para avaliar a presença de determinados sintomas, a perspectiva do doente acerca dos mesmos e o impacto que têm na sua qualidade de vida. Um dos mais reconhecidos é o ICIQ – *International Consultation on Incontinence Modular Questionnaire* – pela sua aplicabilidade universal, tanto na prática clínica como em investigação [43,46].

Deve ainda ser avaliada a função do tracto gastro-intestinal em termos de queixas, necessidade de estimulação rectal digital ou quaisquer outras alterações [42,44], já que, em doentes com patologia neurológica, a disfunção vesical se acompanha muitas vezes de disfunção intestinal [44]. Da mesma maneira, e porque a disfunção sexual é também extremamente comum nestas situações, quaisquer queixas desta natureza devem ser exploradas [42,44,46]. Por fim, a história neurológica tem, obviamente, uma enorme importância neste estudo. Além da caracterização do tipo de TVM sofrido e da evolução clínica do doente [44], quaisquer queixas e indícios de disreflexia autonómica devem ser registados [42].

Além da história da doença actual, é necessário abordar os antecedentes médicos e cirúrgicos, em termos de co-morbilidades que acentuem a disfunção miccional (diabetes mal controlada, insuficiência cardíaca ou patologia prostática, entre outras) [46], complicações urológicas prévias (prolapso pélvico, por exemplo) ou tratamentos realizados e seus resultados [25,43]. A história ginecológica e obstétrica das doentes do sexo feminino é igualmente relevante [30,42,43,45,46].

É ainda importante conhecer os hábitos tabágicos, alcoólicos, toxicómanos e de ingestão de cafeína do doente, pois estas substâncias podem interferir com a função vesical e intestinal [42], bem como os seus hábitos medicamentosos, tendo em atenção a toma de  $\alpha$ -agonistas ou antagonistas, anticolinérgicos, narcóticos, relaxantes musculares, psicofármacos ou diuréticos [44-46].

## 1.2. Exame físico

O exame objectivo começa por uma avaliação geral das capacidades físicas e mentais do doente [43]. Comprometimento severo da mobilidade, espasticidade marcada, fraqueza extrema ou outras complicações importantes devem ser apreciadas, podendo limitar a escolha dos procedimentos diagnósticos e terapêuticos subsequentes [25,44].

De uma forma simplificada, o exame neurológico deve determinar, além do estado mental, o nível motor e sensitivo do TVM, se este é completo ou incompleto e o tónus das extremidades [24,44,47]. O nível neurológico da lesão corresponde ao segmento mais caudal da espinhal medula que mantenha sensibilidade e força muscular intactas. A classificação da lesão (Tabela 1) em completa ou incompleta baseia-se na ausência ou presença, respectivamente, de preservação de função sensitiva ou motora nos segmentos mais caudais

S4 e S5 [47]. Devem ainda pesquisar-se os reflexos sagrados, nomeadamente o bulbocavernoso, o anocutâneo e o cremastérico [25,42,44].

<b>A</b>	<b>Completa</b>	Funções motora ou sensitiva ausentes nos segmentos S4-S5
<b>B</b>	<b>Sensitiva Incompleta</b>	Função sensitiva preservada abaixo do local da lesão e nos segmentos S4-S5, mas função motora ausente
<b>C</b>	<b>Motora Incompleta</b>	Função motora preservada abaixo do nível da lesão (a de mais de metade dos músculos é de grau inferior a 3)
<b>D</b>	<b>Motora Incompleta</b>	Função motora preservada abaixo do nível da lesão (a de pelo menos metade dos músculos é de grau superior ou igual a 3)
<b>E</b>	<b>Normal</b>	Funções motora e sensitiva normais

**Tabela 1 – Escala de incapacidade após TVM, segundo a *American Spinal Injury Association* [47]**

O exame do abdómen deve descartar diástase dos rectos, massas, ascite e organomegalias, que podem influenciar o equilíbrio de pressões intra-abdominais e a função do tracto urinário, além de pesquisar a presença de um globo vesical palpável [45].

O exame pélvico avalia a aparência dos órgãos genitais externos e da pele do períneo e região glútea, facilmente macerada em doentes com reduzida mobilidade. Pesquisa também a presença de prolapso pélvico, perda de urina (espontânea ou induzida pelo esforço) e lesões uretrais, particularmente em indivíduos cateterizados crónicos [44].

Ao toque rectal, pesquisa-se o tónus do esfíncter anal, a sua capacidade de contracção voluntária e a sensibilidade anal à pressão profunda [24,42,44,47]. No homem, a próstata deve ser palpada [42,44], já que a ocorrência de prostatite ou abscessos prostáticos é relativamente comum em doentes com disfunção neurovesical severa [44].

## 2. EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO

Numa fase inicial, a investigação complementar do doente inclui estudos laboratoriais básicos, tais como provas de função renal [24,46] e uma análise sumária da urina [24,43,45,46,48]. A realização de urocultura ou citologia urinária numa primeira abordagem é controversa [48]; na maioria dos casos, estes exames só são pedidos se o doente apresentar alterações analíticas ou factores de risco para ITU ou neoplasia vesical, respectivamente [45,48]. Na presença de alterações das provas de renal, investigações como o estudo da urina das 24 horas ou a determinação da taxa de filtração glomerular serão necessárias [24].

Perante um doente com patologia neurológica importante, é feita adicionalmente a quantificação do resíduo pós-miccional [24,42,43,45,46,48], para determinar a capacidade de esvaziamento da bexiga antes do planeamento de qualquer procedimento invasivo [24,42]. A avaliação precisa exige o recurso a ecografia pélvica ou a cateterismo uretral [24,45,46] e consideram-se anormais resíduos pós-miccionais superiores a 100 cc ou a 20% do volume esvaziado [24]. Além disso, o estudo imagiológico do TUS é altamente recomendado na maioria dos traumatizados medulares [43], principalmente na presença de elevada pressão intravesical, retenção urinária ou hematúria [46].

### 2.1. Testes urodinâmicos

As investigações urodinâmicas constituem o único método que pode aferir objectivamente a disfunção do TUI [24,42]. A sua realização é recomendada sempre que há suspeita de uma causa neurogénica [45], como parte de programas de vigilância inicial e a longo-prazo dos doentes [43] e inclui variáveis como sensação, *compliance* e capacidade

vesicais, actividade do detrusor e dos músculos uretrais e medições das pressões do detrusor e do resíduo pós-miccional [24,49]. Os testes são feitos após instilação de solução salina aquecida na bexiga ou, no caso de vídeo-urodinâmica, de produto de contraste para aquisição de imagens radiográficas [42,45,46].

A urofluxometria permite quantificar o fluxo urinário de forma não invasiva [24,77] e oferece uma primeira impressão da função vesical, sendo mandatória como teste de rastreio antes de qualquer abordagem invasiva [42,77]. Ainda que os diferentes padrões de fluxo não sejam diagnósticos, taxas de esvaziamento elevadas ou reduzidas costumam associar-se a hiper ou hipoactividade do detrusor, respectivamente [24].

A cistometria é o único método capaz de avaliar a função do TUI durante a fase de enchimento da bexiga [42]. Ao longo do exame são avaliadas as sensações vesicais, em termos da primeira percepção de enchimento, primeiro desejo de esvaziamento e desejo de esvaziamento forte [24,49]. É também avaliada a presença de contracções involuntárias do detrusor, espontâneas ou provocadas, ou se, por outro lado, as contracções são fracas e de curta duração [49]. A actividade do esfíncter externo da uretra e do esfíncter anal, bem como dos músculos peri-uretrais e pélvicos, é registada simultaneamente [24,42].

As medições da menor pressão do detrusor para a qual ocorre perda de urina na ausência de contracção vesical ou abdominal (*detrusor leak point pressure*) e da pressão máxima do detrusor durante o enchimento da bexiga (*maximum detrusor pressure*) constituem testes de rastreio e estimativa do risco de deterioração do TUS ou da bexiga pelas pressões intravesicais elevadas mantidas ao longo do tempo [24,42,49]. Valores de DLPP acima de 40 cmH<sub>2</sub>O aumentam o risco de lesão do TUS [24,53].



A realização concomitante do estudo de pressão-fluxo, que reflecte a coordenação entre o músculo detrusor e a uretra ou o pavimento pélvico durante a fase de esvaziamento da bexiga, acentua o valor diagnóstico da cistometria realizada isoladamente [42].

## **2.2. Teste da água gelada**

Consiste num teste provocatório, realizado através da instilação rápida de uma solução salina arrefecida no interior da bexiga e da monitorização das alterações vesicais através de cistometria [42]. Baseia-se no princípio de que o TVM faz reaparecer um reflexo primitivo, presente no recém-nascido, de esvaziamento vesical em resposta à introdução de um líquido frio na bexiga [6,9,11,34]. As fibras C, sensíveis à baixa temperatura, são activadas e desencadeiam a contracção reflexa do detrusor; em condições normais, esta é inibida pelo controlo supraespinal, mas num TVM com lesão do NMS isto não acontece [25].

Assim, o teste é usado na diferenciação entre lesões do NMS e NMI, pois, teoricamente, será sempre negativo nestas últimas [25,42].

## Abordagens terapêuticas na actualidade

Apesar de serem muitas as opções disponíveis para tratamento da bexiga neurogénica, todas partilham objectivos comuns. Estes passam, fundamentalmente e em primeiro lugar, pela prevenção das consequências devastadoras da disfunção miccional neurogénica, nomeadamente o desenvolvimento de elevadas pressões do detrusor, a hiperdistensão vesical e a deterioração do TUS, através da promoção de um esvaziamento vesical adequado. Adicionalmente, é importante minimizar a ocorrência de ITUs. Do ponto de vista do doente, é fulcral garantir-lhe uma vida digna, pelo que os objectivos mais importantes para o indivíduo são a manutenção da continência e a tolerabilidade da terapêutica [24,42,50].

O tratamento da bexiga neurogénica é necessária para a reabilitação pessoal e social, pelo que a qualidade de vida é tida em conta em qualquer decisão terapêutica [42]. É importante que o urologista particularmente dedicado a esta área preste a cada doente uma atenção individualizada, baseada nas características da sua patologia e na sua aceitação às diferentes terapias. O médico tem, além disso, o dever de investir todo o tempo que seja necessário na educação do doente [24,50], transmitindo-lhe noções essenciais em relação à própria doença e às complicações da mesma, em termos do reconhecimento e valorização de sintomas e do auto-diagnóstico de situações não-complicadas ou mais graves. De outra forma, esta patologia pode tornar-se profundamente incapacitante, com muitos destes doentes a serem obrigados a recorrer constantemente aos serviços de saúde ou a só reconhecerem um problema sério tarde demais.

## 1. TRATAMENTO CONSERVADOR

### 1.1. Terapia comportamental

#### 1.1.1. Medidas dietéticas e treino vesical

Os métodos de treino comportamental beneficiam a maioria dos doentes [25,51]. Visam alterar a sua atitude e interacção com o ambiente, de modo a melhorar o controlo vesical [45] e a atingir-se uma continência urinária social e/ou dependente, se uma independente não for possível [25]. Devem fazer parte de qualquer estratégia de tratamento [45], constituindo abordagens de primeira linha [43].

Inicialmente, é importante eliminar da dieta a cafeína, o álcool ou os alimentos salgados [45,46] e encorajar um aporte adequado de fibras e líquidos [45]. Esta intervenção permite um grau previsível de enchimento vesical, sem induzir hiperdistensão da bexiga [24], e garante a ingestão de uma quantidade suficiente de líquidos, já que a urina concentrada actua como irritante vesical [45].

Também é útil definir intervalos de tempo fixos entre cada micção [25,42,45,51], isto é, estabelecer um regime de “urinar pelo relógio” [45]. O doente deve retardar a micção até atingir o intervalo de tempo definido e aumentá-lo quando se sentir confortável, até que consiga urinar a cada 3 a 4 horas [45,46]. Este tipo de controlo vesical pode levar meses a atingir, pelo que exige um elevado grau de motivação. Apesar de eficaz a curto-prazo, o empenho necessário faz com que a eficácia se reduza ao longo do tempo [45].

### **1.1.2. Esvaziamento vesical reflexo**

A importância desta técnica diminuiu consideravelmente com o uso generalizado do cateterismo vesical, apesar de ainda ser usada em alguns casos [52]; é mandatória a integridade do arco reflexo sagrado, pelo que só pode ser realizada por doentes com TVM suprassagrado [25,42,51,52], e não é recomendada numa primeira linha de tratamento [25,52].

Exige que o doente desencadeie um reflexo miccional não fisiológico [53] através da estimulação de dermatomas lombares ou sagrados, com percussões rítmicas suprapúbicas ou manipulação ano-rectal [24,25,42,51,52]. O objectivo é recuperar o controlo sobre a bexiga neurogénica, isto é, sempre que o doente sente necessidade de urinar, o detrusor é estimulado a contrair [52].

O desencadeamento de contracções reflexas várias vezes ao dia é um processo potencialmente perigoso, associado ao risco de desenvolvimento de pressões intravesicais ou resíduos pós-miccionais elevados [25,52,53]. Além disso, podem ocorrer contracções espontâneas entre os períodos de esvaziamento, exigindo o recurso à cateterização [52,53]. Assim, o uso desta técnica obriga a um controlo urodinâmico apertado e só é indicado a doentes com função urinária estável, sem dissinergia vesico-esfincteriana [25,42,51-53].

### **1.1.3. Manobras de Credé e Valsalva**

Estas manobras provocam o aumento da pressão intravesical e o esvaziamento da bexiga, através do aumento da pressão abdominal (Valsalva) ou da aplicação de pressão suprapúbica (Credé) [24,25,51-53]. Durante muito tempo, foram recomendadas em doentes com TVM sagrado [25,51,52]; por outro lado, a hiperreflexia do detrusor ou a dissinergia vesico-esfincteriana contra-indicam a sua utilização [52,53].

Actualmente são pouco utilizadas, pelas consequências deletérias que acarretam. A longo-prazo, as elevadas pressões intravesicais provocam refluxo vesico-uretérico ou para a próstata e vesículas seminais [25,42,51,52]. Mesmo assim, em muitos casos o fluxo de urina é reduzido e o esvaziamento vesical incompleto [52,53]. Estas manobras têm ainda uma influência negativa sobre o pavimento pélvico, podendo causar prolapso genital ou rectal e agravar a incontinência urinária [25,42,51].

Tal como a técnica anterior, estas manobras só são indicadas em doentes urodinamicamente estáveis, com uma situação segura mantida ao longo de vários anos [25,51] e sujeitos a um controlo urodinâmico rotineiro [53].

## 1.2. Cateterismo vesical

De um modo geral, o propósito do cateterismo vesical é promover o esvaziamento completo da bexiga, evitando a sua hiperdistensão [25,52]. Diferentes tipos de cateteres e técnicas de cateterização são usados, dependendo a escolha das características do doente, tais como idade, género, tipo de TVM, constituição física, co-morbilidades, função manual ou disponibilidade do cuidador [53].

### 1.2.1. Cateterismo vesical intermitente

É realizado pelo próprio doente (auto-cateterismo) ou pelo seu cuidador a tempos regulares, de modo a garantir um enchimento e esvaziamento vesicais completos [25,51,53]. A frequência de cateterização é variável, mas inicialmente deve ser feita 4 a 6 vezes por dia [42,51,52,54], mantendo o volume de urina abaixo de 400-500 mL [42,53].

Em termos técnicos, o CVI pode ser realizado de forma estéril ou asséptica, utilizando diferentes tipos de materiais; não há, no entanto, consenso em relação ao melhor método ou material [25,51,54]. A forma estéril reduz significativamente o risco de bacteriúria ou ITUs [42,55], mas é usada apenas em ambiente hospitalar, durante curtos períodos de tempo [54], não se podendo considerar um procedimento de rotina [42]. A forma asséptica, na qual o cateter está esterilizado e os genitais são desinfectados, é a recomendada pela Associação Europeia de Urologistas, por ser mais conveniente e por reduzir os riscos, a curto e a longo-prazo, associados a uma técnica simplesmente limpa [42,51,55].

Apresenta inúmeros benefícios terapêuticos: alivia os sintomas de incontinência ou elimina-os, em alguns casos [25,51,54], melhora o auto-cuidado e a independência do doente e diminui as barreiras à intimidade sexual [24]. Assume-se actualmente como o *gold standard*

no tratamento da bexiga neurogénica [24,25,42,51,52,55-57,70]; é usado como primeira linha de tratamento da arreflexia do detrusor [58], mas também é útil em casos de hiperactividade [42,55]. Nestes últimos, a pressão de enchimento vesical deve ser mantida baixa, à custa de métodos farmacológicos ou cirúrgicos [51,52,55,56].

A educação dos doentes acerca da correcta técnica de cateterização é da maior importância [25,51,52,54,57], de modo a que o processo seja o mais atraumático e limpo possível [52,54]. Esta aprendizagem deve ser iniciada precocemente, ainda durante a fase de reabilitação [54]. A doentes com reduzida função manual, sem cuidador, com défice mental marcado ou pouco motivados a utilizar este método devem ser propostas outras opções de tratamento [52,53,70].

Como o cateter só é usado periodicamente, evita as complicações do CVP e constitui um método mais eficaz e seguro a curto e longo-prazos [25,51,53,57]. O risco de complicações é reduzido [70] mas, ainda assim, a mais frequente é a ITU [24,25,51,52]. Verifica-se, no entanto, que quando o CVI é iniciado em doentes com ITUs crónicas ou recorrentes, a incidência destas diminui e podem mesmo resolver totalmente em alguns indivíduos. Nestes casos, a ocorrência de ITUs sintomáticas implica uma má técnica de cateterização ou é consequência da própria disfunção do TUI [25,51]. Outra complicação possível é o traumatismo uretral induzido pelo cateter, que geralmente não produz danos importantes. A longo-prazo, parece haver um aumento da prevalência de estreitamento uretral no homem e da criação de falsas passagens [24,51,52].

Deste modo, o perfil de segurança do CVI é adequado, principalmente tendo em conta que as complicações são minimizadas se a técnica de cateterização e os materiais usados forem adequados e o doente for submetido a controlos urológicos regulares [25,42,52,56,57,70].

### **1.2.2. Cateterismo vesical permanente**

O cateter é introduzido na bexiga por via transuretral ou suprapúbica e mantido aí durante um determinado período de tempo [53]. Deve ser trocado regularmente, sendo que a frequência depende do material e diâmetro do cateter e da fase, aguda ou crónica, em que o doente se encontra [25,52]. Durante o período de “choque medular”, este método é utilizado por curtos períodos de tempo na maioria dos doentes, pois permite uma monitorização precisa da diurese [53].

Na hiperactividade do detrusor, é necessária a associação de fármacos [25,52,56] para inibir as contracções involuntárias que frequentemente se desenvolvem, já que o cateter impede que o enchimento vesical seja completo; sem tratamento, originam perda involuntária de urina e, a longo-prazo, diminuem a capacidade e a *compliance* da bexiga [53,56].

A taxa de complicações associadas é elevada [56], sendo estas mais frequentes e precoces do que com o CVI [53]. Incluem traumatismos uretrais e fístulas [24,25,51-53,56], erosão do meato urinário, litíase vesical, uretrite e cistite [24,25,51,53], bem como epididimo-orquite e prostatite [52]. Como estas bexigas tendem a desenvolver uma baixa *compliance*, há risco de pielonefrite, litíase renal e refluxo vesico-uretérico [53]. A bacteriúria crónica dos doentes cateterizados, particularmente pela presença de bactérias produtoras de urease, contribui para a ocorrência de incrustação e oclusão do cateter [24,51].

Regista-se ainda maior incidência de carcinoma da bexiga, relativamente à população geral e aos restantes traumatizados medulares [24,25,51-53,56,59,60,70]. O CVP representa um factor de risco significativo no desenvolvimento de carcinoma epidermóide da bexiga; Groah *et al.* verificaram um aumento do risco de 25 vezes em doentes submetidos a CVP durante 12 ou mais anos, em relação à população geral [59]. Ainda assim, observa-se também



uma maior incidência destes tumores em doentes que utilizam outros tipos de controlo vesical, o que sugere que a disfunção miccional neurogénica constitui, em si mesma, um factor de risco para neoplasia da bexiga [60].

Os cateteres suprapúbicos podem reduzir ligeiramente o risco de ITUs [42] e eliminam a ocorrência de erosão uretral [24,56]. São também mais fáceis de trocar e interferem menos com a auto-imagem do doente ou a *performance* sexual [24,53], mas, de um modo geral, os benefícios e riscos são semelhantes nos dois tipos [25].

Ainda que não seja recomendado em primeira linha ou considerado seguro em utilização prolongada [25], alguns doentes preferem o CVP, por uma questão de simplicidade e conveniência [53,56], dificuldades no auto-cateterismo ou queixas de incontinência entre as cateterizações intermitentes [24,25,51]. Por exemplo, os doentes tetraplégicos sem cuidador disposto a realizar o CVI, recorrem necessariamente a este método [53,70]. De facto, apesar das muitas complicações associadas, a realização do CVP de forma acertada é sempre preferível a qualquer outro método usado inadequadamente [53]; com bons cuidados diários, uma técnica correcta e o uso de cateteres de material e tamanho adequados muitas das complicações podem ser evitadas [25,51,52]. Nestes doentes, além da avaliação rotineira urodinâmica e da função renal, é mandatório o rastreio de carcinoma da bexiga em cateterizados permanentes há mais de 5 a 10 anos [25,53].

Em termos da prevenção de ITUs, a antibioterapia profilática crónica deve ser evitada e, neste sentido, apenas devem ser encorajados cuidados gerais de higiene [24,25,51]. Adicionalmente, podem ter interesse os suplementos de arando vermelho no controlo das ITUs recorrentes. As proantocianidinas presentes no sumo do arando diminuem a aderência

da *Escherichia coli* às células do urotélio [78] e parecem ter alguma acção bacteriostática através da acidificação da urina [79,80]. Deste modo, podem ser úteis na prevenção das ITUs nestes doentes, ao diminuírem a colonização bacteriana vesical [79]; a sua utilização, contudo, não é consensual, já que alguns estudos não lhes atribuem eficácia [80].

Sempre que o doente se apresenta com uma ITU sintomática, é importante avaliar a presença de obstrução do cateter ou litíase urinária. Para o seu tratamento, a antibioterapia é necessária, mas devem ser escolhidos fármacos de reduzido espectro, a utilizar pelo mais curto espaço de tempo possível [25]. Como primeira linha terapêutica, têm-se a nitrofurantoína e a fosfomicina como fármacos de eleição.

É fundamental que o doente traumatizado medular, sujeito à ocorrência de ITUs de repetição, seja capaz de identificar precocemente se se trata de uma ITU não-complicada, para a qual deve instituir imediatamente a terapia adequada, ou de uma pielonefrite com necessidade de recurso ao serviço de Urgência. Neste sentido, o médico tem um papel essencial, devendo a educação destes doentes constituir uma das prioridades ao longo do seu seguimento crónico.

### 1.3. Terapia farmacológica

Na maioria dos doentes, a farmacoterapia é usada em associação com outras formas de tratamento, de modo a maximizar resultados [25]. A maior parte das vezes, não se consegue que um fármaco constitua, por si só, a melhor forma de tratamento da bexiga neurogénica, pelo que a combinação de terapias é necessária [42].

#### 1.3.1. Antimuscarínicos

Constitui a classe de fármacos mais usada para o tratamento da hiperactividade neurogénica do detrusor [25,42,56,57,61], tendo representado, até à data, a primeira linha terapêutica [24,25,42,45,61-66]. Através do bloqueio dos receptores muscarínicos na bexiga, funcionam como estabilizadores do músculo detrusor [42] e acentuam a eficácia do CVI [25,56].

Os fármacos antimuscarínicos aos quais se reconhece eficácia incluem a oxibutinina, a tolterodina, o cloreto de tróspio e os mais recentes solifenacina, darifenacina, fesoterodina e propiverina [24,25,42,56,62,63]. Em Portugal, todos estão disponíveis, com excepção da fesoterodina [67].

Várias meta-análises concluem que os perfis de eficácia são semelhantes entre todos os agentes [63-65], diferindo estes entre si em termos de efeitos secundários e adesão do doente à terapêutica. O uso de agentes mais selectivos para os receptores  $M_2$  e  $M_3$  e de preparações de libertação prolongada ajudam a melhorar estes aspectos [24]. As reacções adversas associadas são, principalmente, xerostomia, xeroftalmia, visão turva, prurido e obstipação, assim como efeitos no SNC (cefaleias, tonturas, sonolência, insónia e alterações cognitivas) [56,65].

Os agentes não-selectivos incluem a oxibutinina, a tolterodina e o cloreto de tróspio, disponíveis em formulações de libertação imediata ou prolongada [24]. A oxibutinina é o fármaco mais antigo e o primeiro a ser aprovado para o tratamento da hiperactividade neurogénica do detrusor [24,62]. É aquele com maior propensão a atravessar a barreira hemato-encefálica e a provocar efeitos adversos cognitivos; por outro lado, o cloreto de tróspio é o que menos capacidade apresenta [45,62,65].

A oxibutinina de libertação imediata associa-se a efeitos adversos significativos e a uma reduzida taxa de adesão à terapêutica, com uma minoria de doentes a manter o tratamento além de 6 meses [62,65,68]; pode ser preferível substituí-la pela tolterodina de libertação imediata, com menos efeitos adversos [63,69]. De um modo geral, os vários estudos concordam que as preparações de libertação prolongada são mais vantajosas, por aumentarem a *compliance* do doente [62,63,65].

Uma via de administração alternativa da oxibutinina, não disponível em Portugal [67], é a transdérmica. Com eficácia equivalente à da tolterodina de libertação prolongada e à da oxibutinina de libertação imediata, apresenta uma taxa de efeitos adversos sistémicos menor, mas pode originar reacções cutâneas locais, que limitam o seu uso [63,68].

Os agentes mais recentes e mais selectivos causam menos efeitos cognitivos do que os não-selectivos [24]. Dois estudos demonstraram uma eficácia semelhante da solifenacina em relação à tolterodina de libertação prolongada e uma eficácia possivelmente superior da fesoterodina [63]. A darifenacina é o agente mais selectivo para o receptor M<sub>3</sub>; já a propiverina, com propriedades antimuscarínicas e de antagonista do cálcio, é tão eficaz quanto a oxibutinina e associa-se a poucos efeitos adversos [24,25].

Apesar de não existirem estudos acerca da utilização dos diferentes fármacos em doentes *naïve*, Novara *et al.* recomendam como primeira opção a oxibutinina ou a tolterodina de libertação prolongada ou a solifenacina [63].

Da mesma forma, não há estudos que identifiquem o melhor fármaco a usar em caso de falência terapêutica, mas a fesoterodina ou a solifenacina podem constituir boas hipóteses [63]. Outras opções que aumentam a eficácia do tratamento mantendo um nível aceitável de efeitos adversos passam pela utilização do fármaco em dose dupla ou pela associação de dois antimuscarínicos com mecanismos de acção ligeiramente diferentes [42,69].

### **1.3.2. Outras terapêuticas orais**

Um dos mais recentes fármacos desenvolvidos para o tratamento da hiperactividade vesical é o mirabegrom (Betmiga®), o primeiro agonista dos receptores adrenérgicos  $\beta_3$  a ser aprovado para este fim [83-85]. Por ser este o subtipo numericamente maioritário a nível do detrusor, é o principal na mediação do relaxamento muscular, pelo que a sua activação farmacológica é capaz de inibir as contracções vesicais involuntárias [83,85].

Ensaio clínico de fase III concluíram que o mirabegrom apresenta uma eficácia significativa na redução dos sintomas de bexiga hiperactiva [84,85]. Além disso, pelo seu diferente mecanismo de acção, evita as reacções adversas típicas dos antimuscarínicos, sendo bem tolerado ao longo de, pelo menos, 12 meses de tratamento [83,85]. Parece associar-se a uma incidência ligeiramente maior de taquicardia e hipertensão, mas com pouca importância clínica [84,85].

Assim, esta nova terapêutica oral apresenta-se como uma alternativa promissora aos antimuscarínicos [83-85], ineficazes em muitos doentes ou cuja utilização é limitada pelos acentuados efeitos adversos [50,61,66,71,83-85], e que durante décadas constituíram a única

opção disponível. Os doentes com hiperactividade vesical de causa neurogénica podem, igualmente, vir a beneficiar desta terapêutica, mas impõe-se ainda a realização de ensaios clínicos que o confirmem [85].

Os agentes parassimpaticomiméticos, como o brometo de distigmina ou o betanecol (não comercializado em Portugal) [67], foram considerados no tratamento da arreflexia do detrusor. No entanto, o seu uso rotineiro na prática clínica não é suportado pelos estudos disponíveis, devido aos possíveis efeitos adversos frequentes e/ou graves associados [42]. Se, ainda assim, o seu uso for considerado, a associação a um agente bloqueador- $\alpha$  é mais eficaz do que a monoterapia [58]. Até à data, não existe nenhum fármaco com evidência de eficácia nesta situação [42].

Os bloqueadores adrenérgicos- $\alpha_1$  têm-se mostrado úteis no tratamento da dissergia vesico-esfincteriana, para diminuir a resistência ao fluxo de urina e a pressão intravesical [24,42,53]. A maioria dos seus efeitos ocorre sobre o músculo liso uretral, mas também parecem afectar o esfíncter estriado; ainda assim, alguns autores não lhes reconhecem utilidade no tratamento da dissergia vesico-esfincteriana [57,70]. Reduzindo a pressão arterial sistémica, também podem ser úteis em doentes com disreflexia autonómica [42,53,56].

Finalmente, na ausência de um fármaco que relaxe selectivamente a musculatura pélvica, os relaxantes musculares sistémicos são utilizados com o propósito de diminuir a obstrução vesical a nível do esfíncter estriado. As benzodiazepinas e o baclofeno actuam nos receptores GABA a nível do SNC, enquanto o dantroleno actua directamente sobre os músculos. Apesar de proporcionarem alívio da espasticidade muscular, a sua eficácia está longe de ser completa e os diversos efeitos adversos associados limitam o seu uso [24,56,70].

### **1.3.3. Toxina botulínica**

A neurotoxina produzida pela bactéria *Clostridium botulinum* bloqueia a libertação pré-sináptica de vesículas de acetilcolina e, assim, produz uma desinervação química temporária do músculo-alvo [24,42,45,50,57,61,70,71,82,83]. Inibe ainda a libertação de vários neurotransmissores e infrarregula a expressão de receptores purinérgicos e de capsaicina nos neurónios aferentes vesicais [61,83].

Foram identificados na Natureza sete serotipos diferentes desta molécula, sendo a toxina botulínica-A a mais investigada no tratamento da hiperactividade neurogénica do detrusor [56,61,82,83]. Actualmente estão disponíveis, para uso urológico, as preparações comerciais Botox® (*onabotulinumtoxinA*) e Dysport® (*abobotulinumtoxinA*). As formulações contêm diferentes doses e apresentam diferentes perfis de eficácia e segurança, pelo que não permutáveis entre si e os seus resultados não são comparáveis [56,82,83].

A injeção intravesical de toxina botulínica-A (particularmente de *onabotulinumtoxinA*, a mais utilizada em Urologia [82,83]) constitui uma importante alternativa aos antimuscarínicos. Por ser um método minimamente invasivo, é também uma alternativa ao tratamento cirúrgico, cada vez mais delegado para segundo plano [50,61,66,71]. De facto, ao longo dos últimos 10 anos, o uso da toxina botulínica-A consolidou-se [81] e esta apresenta-se actualmente como a alternativa terapêutica que veio revolucionar o tratamento da bexiga neurogénica.

A utilização da toxina botulínica-A na hiperactividade vesical neurogénica refractária aos antimuscarínicos foi avaliada pela primeira vez em 2000, tendo-se obtido resultados favoráveis em termos de eficácia e segurança [72]. Desde aí, inúmeros estudos demonstraram

benefícios nas variáveis clínicas e urodinâmicas, atingindo-se níveis de continência total de 40 a 80% e ausência de contracções involuntárias em 60% dos casos [61,66].

O seu benefício clínico traduz-se, então, pela indução do relaxamento do detrusor, permitindo que a bexiga expanda, acomode maiores volumes de urina e mantenha uma boa *compliance*. Associa-se a menor frequência de cateterização e de episódios de incontinência, logo reduz significativamente a incidência de ITUs [50,66,71]. Da mesma maneira, é usada para tratar a dissinergia vesico-esfincteriana, relaxando o esfíncter externo e constituindo uma opção mais segura do que a esfínterectomia cirúrgica ou a colocação de *stents* uretrais [53,56,70].

Deste modo, a terapêutica com Botox® foi reconhecida pela FDA em Agosto de 2011, para os casos de bexiga hiperactiva neurogénica refractária ou intolerante aos antimuscarínicos. O uso da toxina no tratamento da dissinergia vesico-esfincteriana não está ainda aprovado [45,56,61].

As doses utilizadas no tratamento intravesical variam entre 100U e 300U, na maioria dos casos [45]; um dos maiores estudos multicêntricos a avaliar a dose ideal entre 200U e 300U concluiu que ambas são eficazes e bem toleradas, mas não se verificam diferenças na eficácia ou duração do efeito entre as duas [66]. Deste modo, a dose de 200U é adequada e foi a aprovada pela FDA [56]. A toxina é diluída em soro fisiológico e injectada no detrusor através de cistoscopia [45,50], poupando o trígono [61], ou no esfíncter externo da uretra. O procedimento deve ser feito com particular cuidado e monitorização em doentes com disreflexia autonómica [53,70].

A toxina apresenta um início de acção rápido, de 1 a 2 semanas, com efeito máximo entre as 4 e as 6. A melhoria clínica é temporária, mas prolonga-se até 9 meses na maioria dos



estudos [24,42,56,61,71,81,83], constituindo uma clara vantagem em termos de adesão e manutenção da terapêutica [62]. As injeções devem ser repetidas, o que não afecta a sua eficácia ou a *compliance* da bexiga; também não se associam a danos musculares, inflamação ou desenvolvimento de fibrose. Verifica-se, no entanto, que a eficácia da terapêutica é menor em doentes com fibrose pré-existente [56,71,81].

As reacções adversas mais frequentes são dor no local da injeção, ITU e hematúria ligeira. Uma minoria de doentes relata fraqueza muscular ou alterações visuais [24,42,61,81,83] e há risco de formação de anticorpos neutralizadores da toxina; no entanto, estes não foram associados de forma conclusiva à falência terapêutica [24,71].

## 2. TRATAMENTO CIRÚRGICO

### 2.1. Tratamento da disfunção esfinteriana

#### 2.1.1. Esfinterotomia

Durante as últimas décadas, e particularmente antes da introdução da toxina botulínica-A, a esfinterotomia foi a técnica-padrão para o tratamento de doentes com dissinergia vesico-esfinteriana incapazes de realizar cateterismo [25,73,74]. No entanto, é um método invasivo, irreversível e que não oferece período de adaptação [25,53].

As indicações para o procedimento incluem dissinergia complicada com hidronefrose, refluxo vesico-uretérico, disreflexia autonómica ou ITUs recorrentes, num doente do sexo masculino que falhou ou recusou o cateterismo intermitente. É nos casos de disreflexia autonómica que esta técnica apresenta os melhores resultados (acima de 90% de resolução), apesar de também reduzir as taxas de refluxo vesico-uretérico e de ITUs em 75% dos doentes [24,25,53,56,70].

Após a cirurgia, a maioria dos doentes passa a usar um colector peniano [24,25,53], ainda que a incontinência severa seja incomum, se a função do colo vesical for preservada [70]. Por esta razão, o procedimento é contra-indicado em mulheres, não devendo ainda ser realizado se existir arreflexia do detrusor [24,25].

As principais complicações são hemorragia e disfunção erétil [24,25,73]. Em 40 a 60% dos doentes, o sucesso inicial da cirurgia não se mantém a longo-prazo [56]. Uma das causas de falência terapêutica é a recorrência da dissinergia vesico-esfinteriana, por

ressecção incompleta ou alterações fibróticas na zona ressecada [25,56], pelo que a esfínterectomia pode ter de ser repetida a intervalos regulares [42].

### **2.1.2. Stents uretrais**

São usados como alternativa à esfínterectomia, nos casos de falência desta ou como procedimento primário [24], sendo temporários ou permanentes. Exercem resistência sobre o esfíncter externo e impedem o seu encerramento durante as contracções vesicais [25,70]. Por permitirem a drenagem contínua da bexiga, exigem o uso do colector peniano [53].

Os *stents* temporários (Memokath®, por exemplo) têm a vantagem de possibilitar um teste terapêutico, em termos da adaptação do doente ao colector e do desencadeamento de episódios de disreflexia autonómica. Durante a fase de recuperação do TVM, são úteis em doentes com potencial para recuperar função manual, que lhes permita posteriormente realizar auto-CVI [25,70,73]. Apresentam resultados promissores a curto-prazo, mas não em *follow-up* longo, devido a complicações (ITUs, migração do stent ou incrustação) que obrigam à remoção do *stent* em muitos casos [53,70,73,74].

Os *stents* permanentes (de entre os quais o Urolume® é o mais usado) tornam-se epiteliais e integram a parede da uretra, mas podem ser removidos, se necessário. Mostram resultados satisfatórios a curto e médio-prazo, com redução do resíduo pós-miccional e dos casos de hidronefrose e disreflexia autonómica [25,56,70].

Parecem ser tão eficazes quanto a esfínterectomia, exigindo um menor tempo de hospitalização, menos custos e menor taxa de complicações imediatas [25,42,56,73]. No entanto, acarretam potenciais complicações a longo-prazo, como hematúria, resposta tecidular

hiperplásica com obstrução do colo vesical ou migração do *stent*, que obrigam à sua remoção, com riscos adicionais para o doente, nomeadamente graves lesões uretrais [53,56,70,73].

### **2.1.3. Esfíncter artificial**

É utilizado no tratamento da incontinência urinária de esforço, decorrente da incompetência esfíncteriana após TVMs da região sagrada [24,75,76]. Constitui o *gold standard* nestes casos [24,25,75], atingindo-se excelentes taxas de continência, que variam entre 75 e 95% [24,76].

O seu grande benefício reside na mimetização da função fisiológica da bexiga, garantindo baixas pressões miccionais [25], que além disso podem ser monitorizadas e ajustadas de forma precisa [75]. É indicado a doentes cuja incontinência seja refractária ao treino vesical e à farmacoterapia e que apresentem uma capacidade e *compliance* vesicais adequadas. Devem ter ainda função manual suficiente, que lhes permita activar o mecanismo [24,25].

A supressão da hiperactividade do detrusor é um pré-requisito à implantação do esfíncter artificial, já que a sua presença pode causar deterioração severa do TUS. Em doentes com capacidade e *compliance* vesicais reduzidas, é possível a combinação com enterocistoplastia, sem aumento do risco de infecção [24,75]. Em mulheres, a colocação de esfíncteres artificiais é menos frequente, mas pode ser bem-sucedida em casos seleccionados [76].

Apesar das altas taxas de continência alcançadas a curto e longo-prazos, a sua utilização na incontinência de causa neurogénica parece associar-se a maior risco de falência

do implante e necessidade de re-operação [75]. Cerca de 35% dos doentes requerem revisão do implante, devido a problemas mecânicos em metade dos casos [24].

A complicação não-mecânica mais comum é a ocorrência de atrofia tecidual e erosão do colo vesical e da uretra. O risco de infecção do aparelho também parece ser maior nestes doentes, devido à bacteriúria crónica; a descontaminação da urina é, assim, recomendada antes da cirurgia [24,25,76].

## **2.2. Tratamento da hiperactividade do detrusor**

### ***2.2.1. Enterocistoplastia***

Também chamada de cistoplastia de aumento, consiste na anastomose de um segmento intestinal à bexiga, preservando o trígono, os ureteres e a uretra. Em adultos, recorre-se principalmente ao íleo; este é destubularizado, de modo a obter um reservatório com baixa pressão e sem peristalse, e de seguida suturado à bexiga [24,25,53].

Permite aumentar a capacidade da bexiga, reduzir a pressão intravesical, e, conseqüentemente, proteger o TUS; mais de 90% dos doentes tornam-se continentemente [24,25,42,53]. Há também relatos de redução da recorrência de ITUs e resolução do refluxo vesico-uretérico e da disreflexia autonómica [53,56].

A cirurgia está indicada nos casos de capacidade e *compliance* vesicais reduzidas ou sempre que a hiperreflexia do detrusor seja refractária a todas as medidas conservadoras. É essencial garantir a ausência de neoplasia ou litíase vesicais e de doença gastrointestinal, a normalidade da função renal, a competência esfínteriana e a capacidade do doente de realizar cateterismo [25,56], já que este pode ser necessário após a cirurgia [24].

A mortalidade peri-operatória varia entre 0 e 3,2%. As complicações cirúrgicas mais frequentes incluem íleo pós-operatório prolongado, ITU febril e fístula urinária ou entérica. A complicação imediata mais grave e potencialmente fatal é a perfuração da cistoplastia.

A longo-prazo, é frequente a ocorrência de litíase vesical e distúrbios do trânsito intestinal. Pelo facto de a mucosa intestinal absorver a urina, verifica-se acidose metabólica em 15% dos casos. Adicionalmente, estes doentes apresentam maior risco de desenvolver adenocarcinoma na junção entre a mucosa intestinal e vesical (entre 1 a 3%) [24,25,42,53].

## Conclusão

É sabido que o TVM tem um impacto extremamente significativo sobre o organismo humano e que afecta, de forma particularmente importante, a função da bexiga. Hoje em dia, a anatomofisiologia do TUI e do processo de micção está bem estabelecida; a par disso, também já muito se conhece acerca da fisiopatologia da bexiga neurogénica e dos mecanismos que lhe estão subjacentes.

No entanto, não só este é um sistema visceral extraordinariamente complexo, como o TVM constitui uma lesão altamente variável em termos de consequências clínicas, que dificilmente são extrapoláveis entre doentes ou apresentam uma correlação linear entre as alterações neurológicas e urodinâmicas. Assim, devido à complexidade e variabilidade inerentes à lesão e às suas consequências sobre o TUI, a investigação da base orgânica da disfunção miccional neurogénica em traumatizados medulares permanece uma área aliciante de estudo científico, que permita conhecer ainda mais profundamente as alterações moleculares, neuroquímicas, eléctricas ou organizacionais que ocorrem a este nível, após a lesão espinal.

Como facilmente se percebe, esta condição patológica pode tornar-se altamente incapacitante para o doente, pelas consequências físicas, psicológicas e sociais que acarreta. São necessários uma abordagem diagnóstica minuciosa e um seguimento cuidado por parte de uma equipa multidisciplinar, aspectos fundamentais da conduta médica face a esta situação. O urologista particularmente devoto a esta matéria tem o dever profissional e humano de escutar, esclarecer e educar estes indivíduos, o que só consegue através de uma relação médico-doente sólida, baseada na confiança e construída ao longo dos muitos anos de acompanhamento que esta situação exige.

Além disso, é essencial estabelecer com o doente um plano terapêutico gradual e, sobretudo, individualizado, que vá de encontro às características únicas da sua patologia e às suas necessidades e desejos enquanto indivíduo.

No sentido de encontrar a estratégia de tratamento ideal, desde há várias décadas que inúmeros investigadores mostraram a sua dedicação a este tema, o que veio permitir desenvolver alguns métodos úteis. Os antimuscarínicos são classicamente considerados a primeira linha terapêutica, mas cada vez mais se procuram alternativas igualmente eficazes e com melhor perfil de tolerabilidade. Neste sentido, os agonistas adrenérgicos- $\beta_3$ , por exemplo, parecem constituir uma promessa para o futuro. Também as estratégias de tratamento intravesicais, desenvolvidas desde há pouco mais de 10 anos, representam um avanço terapêutico notável; as injeções de toxina botulínica-A, por serem reconhecidamente eficazes e minimamente invasivas, vieram revolucionar o modo de abordagem da hiperactividade neurogénica do detrusor refractária à farmacoterapia oral e delegar para segundo plano a maioria das intervenções cirúrgicas.

Em suma, num futuro que se espera próximo, a identificação de novos mecanismos e vias responsáveis pela disfunção miccional neurogénica permitirá, certamente, desenvolver diferentes estratégias terapêuticas contra esses mesmos alvos, que não só se revelem eficazes como minimizem os efeitos adversos, por vezes significativos, de alguns dos tratamentos actualmente recomendados. A par do desenvolvimento científico, será cada vez mais fácil oferecer a estes doentes a qualidade de vida que desejam, aliando, da melhor forma, a esfera da reabilitação à da prevenção da doença e promoção da saúde.



## Bibliografia

1. Fowler CJ, Griffiths D, de Groat WC. "The neural control of micturition". *Nat Rev Neurosci.* 2008; 9(6): 453-466
2. Yoshimura N, Chancellor MB. "Physiology and Pharmacology of the Bladder and Urethra". In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. *Campbell-Walsh Urology.* 10<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 1786-1833
3. Hassouna M, Elmayergi N, Abdelhady M. "Pathophysiology of spinal shock". In: Corcos J, Schick E, editors. *Textbook of the Neurogenic Bladder.* 2<sup>nd</sup> edition. London: Informa Healthcare; 2008. p. 212-226
4. de Groat WC, Wickens C. "Organization of the neural switching circuitry underlying reflex micturition". *Acta Physiol.* 2013; 207: 66-84
5. Birder L, Drake M, de Groat W, *et al.* "Neural Control". In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, editors. *Incontinence.* 4<sup>th</sup> edition. Paris: Health Publication; 2009. p. 169-253
6. de Groat WC, Yoshimura N. "Plasticity in reflex pathways to the lower urinary tract following spinal cord injury". *Exp Neurol.* 2012; 235(1): 123-132
7. Andersson KE, Arner A. "Urinary Bladder Contraction and Relaxation: Physiology and Pathophysiology". *Physiol Rev.* 2004; 84: 935-986
8. Birder L, de Groat W, Mills I, *et al.* "Neural Control of the Lower Urinary Tract: Peripheral and Spinal Mechanisms". *Neurourol Urodyn.* 2010; 29(1): 128-139
9. de Groat WC, Yoshimura N. "Changes in Afferent Activity After Spinal Cord Injury". *Neurourol Urodyn.* 2010; 29(1): 63-76
10. Holstege G. "Micturition and the Soul". *J Comp Neurol.* 2005; 493: 15-20
11. de Groat WC. "Plasticity of bladder reflex pathways during postnatal development". *Physiol Behav.* 2002; 77: 689-692
12. Pérez K, Novoa AM, Santamariña-Rubio E. "Incidence trends of traumatic spinal cord injury and traumatic brain injury in Spain, 2000–2009". *Accid Anal Prev.* 2012; 46: 37-44
13. National Spinal Cord Injury Statistical Center. "Spinal Cord Injury Facts and Figures at a Glance" [document on the Internet]. Birmingham, Alabama; 2013. Available from: <https://www.nscisc.uab.edu>.
14. Shin JC, Kim DH, Yu SJ, *et al.* "Epidemiologic Change of Patients With Spinal Cord Injury". *Ann Rehabil Med.* 2013; 37(1): 50-56
15. Hagen EM, Rekand T, Gilhus NE, *et al.* "Traumatic spinal cord injuries – incidence, mechanisms and course". *Tidsskr Nor Lægeforen.* 2012; 132(7): 831-837
16. Martins F, Freitas F, Martins L, *et al.* "Spinal cord injuries – Epidemiology in Portugal's central region". *Spinal Cord.* 1998; 36: 574-578
17. Andrade MJ, Gonçalves S. "Lesão Medular Traumática – Recuperação Neurológica e Funcional". *Acta Med Port.* 2007; 20: 401-406
18. Cruz CD, Cruz F. "Spinal Cord Injury and Bladder Dysfunction: New Ideas about an Old Problem". *ScientificWorldJournal.* 2011; 11: 214-234
19. Yoshimura N. "Bladder afferent pathway and spinal cord injury: possible mechanisms inducing hyperreflexia of the urinary bladder". *Prog Neurobiol.* 1999; 57: 583-606
20. Wein AJ, Dmochowski RR. "Neuromuscular Dysfunction of the Lower Urinary Tract". In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors.

- Campbell-Walsh Urology*. 10<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 1909-1946
21. Gajewski JB, Downie JW. "Spinal cord injury and cerebral trauma". In: Corcos J, Schick E, editors. *Textbook of the Neurogenic Bladder*. 2nd edition. London: Informa Healthcare; 2008. p. 373-389
  22. Weld KJ, Dmochowski RR. "Association of level of injury and bladder behavior in patients with post-traumatic spinal cord injury". *Urology*. 2000; 55(4): 490-494
  23. Patki P, Woodhouse J, Hamid R, *et al.* "Lower Urinary Tract Dysfunction in Ambulatory Patients with Incomplete Spinal Cord Injury". *J Urol*. 2006; 175: 1784-1787
  24. Dorsher PT, McIntosh PM. "Neurogenic Bladder". *Adv Urol*. 2012
  25. Wyndaele JJ, Kovindha A, Madersbacher H, *et al.* "Neurologic Urinary and Faecal Incontinence". In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, editors. *Incontinence*. 4<sup>th</sup> edition. Paris: Health Publication; 2009. p. 797-960
  26. Abrams P, Cardozo L, Fall M, *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: 167-178
  27. Ikeda Y, Fry C, Hayashi F, *et al.* "Role of gap junctions in spontaneous activity of the rat bladder". *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007; 293: 1018-1025
  28. Madersbacher HG. "Pathophysiology of the vesico-sphincteric dyssynergia". In: Corcos J, Schick E, editors. *Textbook of the Neurogenic Bladder*. 2nd edition. London: Informa Healthcare; 2008. p. 202-206
  29. Apodaca G, Kiss S, Ruiz W, *et al.* "Disruption of bladder epithelium barrier function after spinal cord injury". *Am J Physiol Renal Physiol*. 2003; 284: 966-976
  30. Drake M, Abrams P. "Overactive Bladder". In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. *Campbell-Walsh Urology*. 10<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 1947-1957
  31. Perakash I. "Pathophysiology of the autonomic dysreflexia". In: Corcos J, Schick E, editors. *Textbook of the Neurogenic Bladder*. 2nd edition. London: Informa Healthcare; 2008. p. 207-211
  32. Werner BC, Yang S, Shen FH, *et al.* "Cauda Equina in the Setting of Thoracolumbar Trauma: Is Early Decompression Indicated?". *Semin Spine Surg*. 2012; 226-234
  33. Radcliff KE, Kepler CK, Delasotta LA, *et al.* "Current management review of thoracolumbar cord syndromes". *Spine J*. 2011; 11: 884-892
  34. Cheng CL, Liu JC, Chang SY, *et al.* "Effect of capsaicin on the micturition reflex in normal and chronic spinal cord-injured cats". *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 1999; 277: 786-794
  35. Cheng CL, de Groat WC. "The role of capsaicin-sensitive afferent fibers in the lower urinary tract dysfunction induced by chronic spinal cord injury in rats". *Exp Neurol*. 2004; 187: 445-454
  36. Brading AF. "Pathophysiology of the overactive bladder". In: Corcos J, Schick E, editors. *Textbook of the Neurogenic Bladder*. 2nd edition. London: Informa Healthcare; 2008. p. 171-181
  37. Kruse MN, Bray LA, de Groat WC. "Influence of spinal cord injury on the morphology of bladder afferent and efferent neurons". *J Auton Nerv Syst*. 1995; 54: 215-224
  38. Yoshimura N, de Groat WC. "Plasticity of Na<sup>+</sup> channels in afferent neurones innervating rat urinary bladder following spinal cord injury". *J Physiol*. 1997; 503(2): 269-276

39. Yoshimura N, Bennett NE, Hayashi Y, *et al.* “Bladder Overactivity and Hyperexcitability of Bladder Afferent Neurons after Intrathecal Delivery of Nerve Growth Factor in Rats”. *J Neurosci.* 2006; 26(42): 10847-10855
40. Seki S, Sasaki K, Fraser MO, *et al.* “Immunoneutralization of nerve growth factor in the lumbosacral spinal cord reduces bladder hyperreflexia in spinal cord injured rats”. *J Urol.* 2002; 168: 2269–2274
41. Seki S, Sasaki K, Igawa Y, *et al.* “Suppression of detrusor-sphincter dyssynergia by immunoneutralization of nerve growth factor in lumbosacral spinal cord in spinal cord injured rats”. *J Urol.* 2004; 171: 478-482
42. Pannek J, Stöhrer M, Blok B, *et al.* “Guidelines on Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction”. *European Association of Urology.* 2011
43. Abrams P, Andersson KE, Birder L, *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 Urodynam.* 2010; 29: 213–240
44. Lemack G. “Clinical evaluation: history and physical examination”. In: Corcos J, Schick E, editors. *Textbook of the Neurogenic Bladder.* 2<sup>nd</sup> edition. London: Informa Healthcare; 2008. p. 413-417
45. Temido P, Borges R. “Bexiga Hiperactiva”. *Associação Portuguesa de Urologia.* 2012
46. Radomski SB, Barkin J. “Medical management of overactive bladder”. *Can J Urol.* 2012; 19(1): 2-9
47. Kirshblum SC, Burns SP, Biering-Sorensen F, *et al.* “International standards for neurological classification of spinal cord injury (Revised 2011)”. *J Spinal Cord Med.* 2011; 34(6): 535-546
48. Wein A. “Diagnosis and treatment of the overactive bladder”. *Urology.* 2003; 62(5B): 20-27
49. Biering-Sorensen F, Craggs M, Kennelly M, *et al.* “International Urodynamic Basic Spinal Cord Injury Data Set”. *Spinal Cord.* 2008; 46: 513-516
50. Reitz A, Stöhrer M, Kramer G, *et al.* “European Experience of 200 Cases Treated with Botulinum-A Toxin Injections into the Detrusor Muscle for Urinary Incontinence due to Neurogenic Detrusor Overactivity”. *Eur Urol.* 2004; 45: 510-515
51. Wyndaele JJ. “Conservative Treatment of Patients with Neurogenic Bladder”. *Eur Urol Suppl.* 2008; 7: 557-565
52. Wyndaele JJ, Madersbacher H, Kovindha A. “Conservative treatment of the neuropathic bladder in spinal cord injured patients”. *Spinal Cord.* 2001; 39: 294-300
53. Consortium for Spinal Cord Medicine. “Bladder Management for Adults with Spinal Cord Injury: A Clinical Practice Guideline for Health-Care Providers”. *J Spinal Cord Med.* 2006; 29(5): 527-573
54. Wyndaele JJ. “Intermittent catheterization: which is the optimal technique?”. *Spinal Cord.* 2002; 40: 432-437
55. 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: 611-614
56. Vainrib M, Ginsberg DA. “Management of the Bladder in Spinal Cord Injury Patients”. *Curr Bladder Dysfunct Rep.* 2012; 7: 88-96
57. Ku JH. “The management of neurogenic bladder and quality of life in spinal cord injury”. *BJU Int.* 2006; 98: 739-745

58. Yamanishi T, Yasuda K, Kamai T, *et al.* “Combination of a cholinergic drug and an  $\alpha$ -blocker is more effective than monotherapy for the treatment of voiding difficulty in patients with underactive detrusor”. *Int J Urol.* 2004; 11: 89-96
59. Groah SL, Weitzenkamp DA, Lammertse DP, *et al.* “Excess Risk of Bladder Cancer in Spinal Cord Injury: Evidence for an Association Between Indwelling Catheter Use and Bladder Cancer”. *Arch Phys Med Rehabil.* 2002; 83: 346-351
60. Kalisvaart JF, Katsumi HK, Ronningen LD, *et al.* “Bladder Cancer in Spinal Cord Injured Patients”. *Spinal Cord.* 2010; 48(3): 257-261
61. Karsenty G, Denys P, Amarenco G, *et al.* “Botulinum Toxin A (Botox®) Intradetrusor Injections in Adults with Neurogenic Detrusor Overactivity/Neurogenic Overactive Bladder: A Systematic Literature Review”. *Eur Urol.* 2008; 53: 275-287
62. Silva A, Silva C, Cruz F. “Tratamento da bexiga hiperativa”. *Acta Urológica.* 2007; 24(3)
63. Novara G, Galfano A, Secco S, *et al.* “A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials with Antimuscarinic Drugs for Overactive Bladder”. *Eur Urol.* 2008; 54: 740-764
64. Madhuvrata P, Singh M, Hasafa Z, *et al.* “Anticholinergic Drugs for Adult Neurogenic Detrusor Overactivity: A Systematic Review and Meta-analysis”. *Eur Urol.* 2012; 62: 816-830
65. Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, *et al.* “The Effects of Antimuscarinic Treatments in Overactive Bladder: An Update of a Systematic Review and Meta-Analysis”. *Eur Urol.* 2008; 54: 543-562
66. 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: 742-750
67. Infarmed. “Prontuário Terapêutico – 11”. 2012
68. Cartwright R, Cardozo L. “Transdermal Oxybutynin: Sticking to the Facts”. *Eur Urol.* 2007; 51: 907-914
69. Amend B, Hennenlotter J, Schäfer T, *et al.* “Effective Treatment of Neurogenic Detrusor Dysfunction by Combined High-Dosed Antimuscarinics without Increased Side-Effects”. *Eur Urol.* 2008; 53: 1021-1028
70. Mahfouz W, Corcos J. “Management of detrusor external sphincter dyssynergia in neurogenic bladder”. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2011; 47: 639-650
71. Mehta S, Hill D, McIntyre A, *et al.* “Meta-Analysis of Botulinum Toxin A Detrusor Injections in the Treatment of Neurogenic Detrusor Overactivity After Spinal Cord Injury”. *Arch Phys Med Rehabil.* 2013; 94: 1473-1481
72. Schurch B, Stöhrer 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: 692-697
73. Mehta SS, Tophill PR. “Memokath® stents for the treatment of detrusor sphincter dyssynergia (DSD) in men with spinal cord injury: The Princess Royal Spinal Injuries Unit 10-year experience”. *Spinal Cord.* 2006; 44: 1-6
74. Santos JMR. “Memokath – Stent com memória termo-sensível, não epitelizável”. *Acta Urológica.* 2008, 25(3): 37-44
75. Bersch U, Göcking K, Pannek J. “The Artificial Urinary Sphincter in Patients with Spinal Cord Lesion: Description of a Modified Technique and Clinical Results”. *Eur Urol.* 2009; 55: 687-695
76. Parada B, Rolo F, Figueiredo A, *et al.* “Esfíncter Urinário Artificial AMS 800 – Experiência de 5 anos”. *Acta Urológica Portuguesa.* 2000; 17(4): 41-45

77. Schäfer W, Abrams P, Liao L, *et al.* “Good Urodynamic Practices: Uroflowmetry, Filling Cystometry, and Pressure-Flow Studies”. *Neurourol Urodynam.* 2002; 21: 261-274
78. Gupta K, Chou MY, Howell A, *et al.* “Cranberry Products Inhibit Adherence of P-Fimbriated Escherichia Coli to Primary Cultured Bladder and Vaginal Epithelial Cells”. *J Urol.* 2007; 177(6): 2357-2360
79. Reid G, Hsieh J, Potter P, *et al.* “Cranberry juice consumption may reduce biofilms on uroepithelial cells: pilot study in spinal cord injured patients”. *Spinal Cord.* 2001; 39: 26-30
80. Lee BB, Haran MJ, Hunt LM, *et al.* “Spinal-injured neuropathic bladder antisepsis (SINBA) trial”. *Spinal Cord.* 2007; 45: 542-550
81. Yokoyama T, Chancellor MB, Oguma K, *et al.* “Botulinum toxin type A for the treatment of lower urinary tract disorders”. *Int J Urol.* 2012; 19: 202-215
82. Lourenço M, Carrasquinho E, Graça B, *et al.* “Neurotoxina Botulínica – Aplicações na Urologia – Revisão Baseada na Evidência”. *Acta Urológica.* 2006; 23(4): 13-18
83. Jayarajan J, Radomski SB. “Pharmacotherapy of overactive bladder in adults: a review of efficacy, tolerability, and quality of life”. *Res Rep Urol.* 2014; 6: 1-16
84. Khullar V, Amarencu G, Angulo JC, *et al.* “Efficacy and Tolerability of Mirabegron, a  $\beta$ 3-Adrenoceptor Agonist, in Patients with Overactive Bladder: Results from a Randomised European–Australian Phase 3 Trial”. *Eur Urol.* 2013; 63: 283-295
85. Chapple CR, Cardozo L, Nitti VW, *et al.* “Mirabegron in Overactive Bladder: A Review of Efficacy, Safety, and Tolerability”. *Neurourol Urodynam.* 2014; 33: 17-30