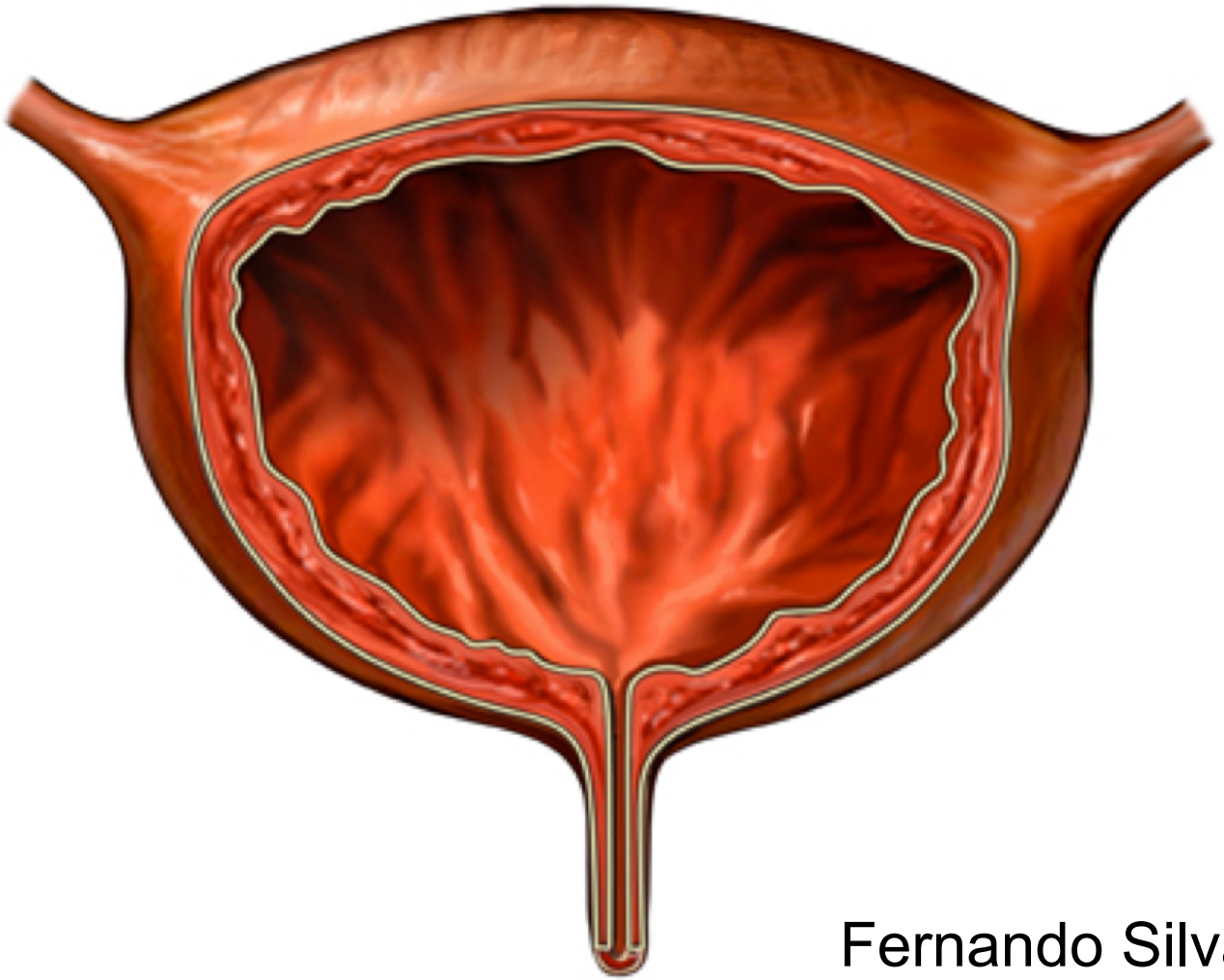
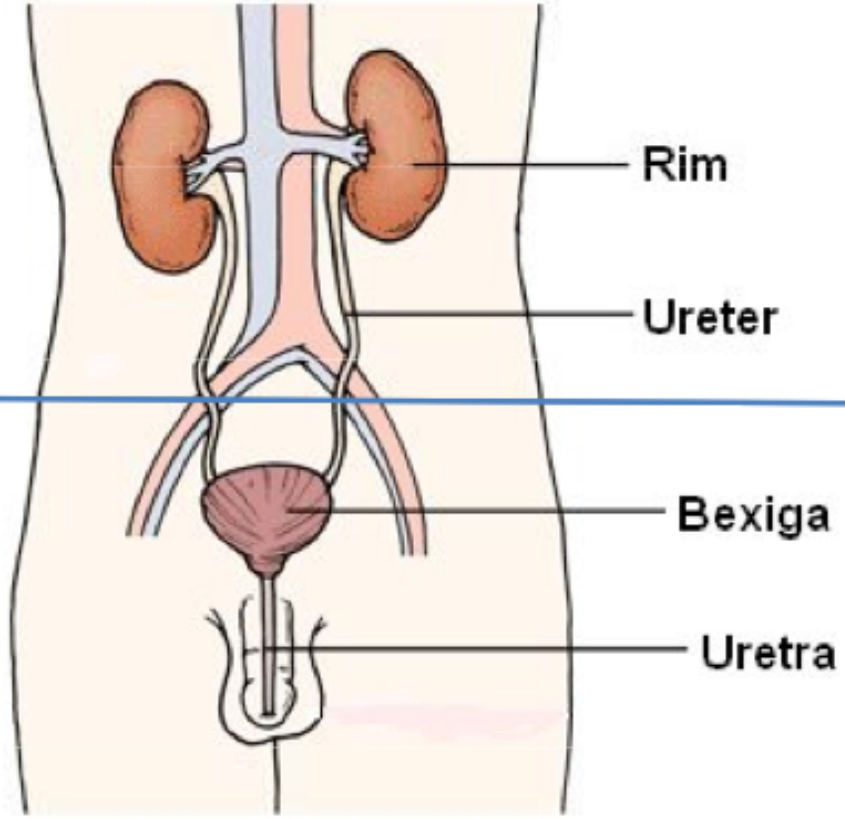
Tratamento farmacológico de transtornos do baixo trato urinário



Fernando Silva Carneiro

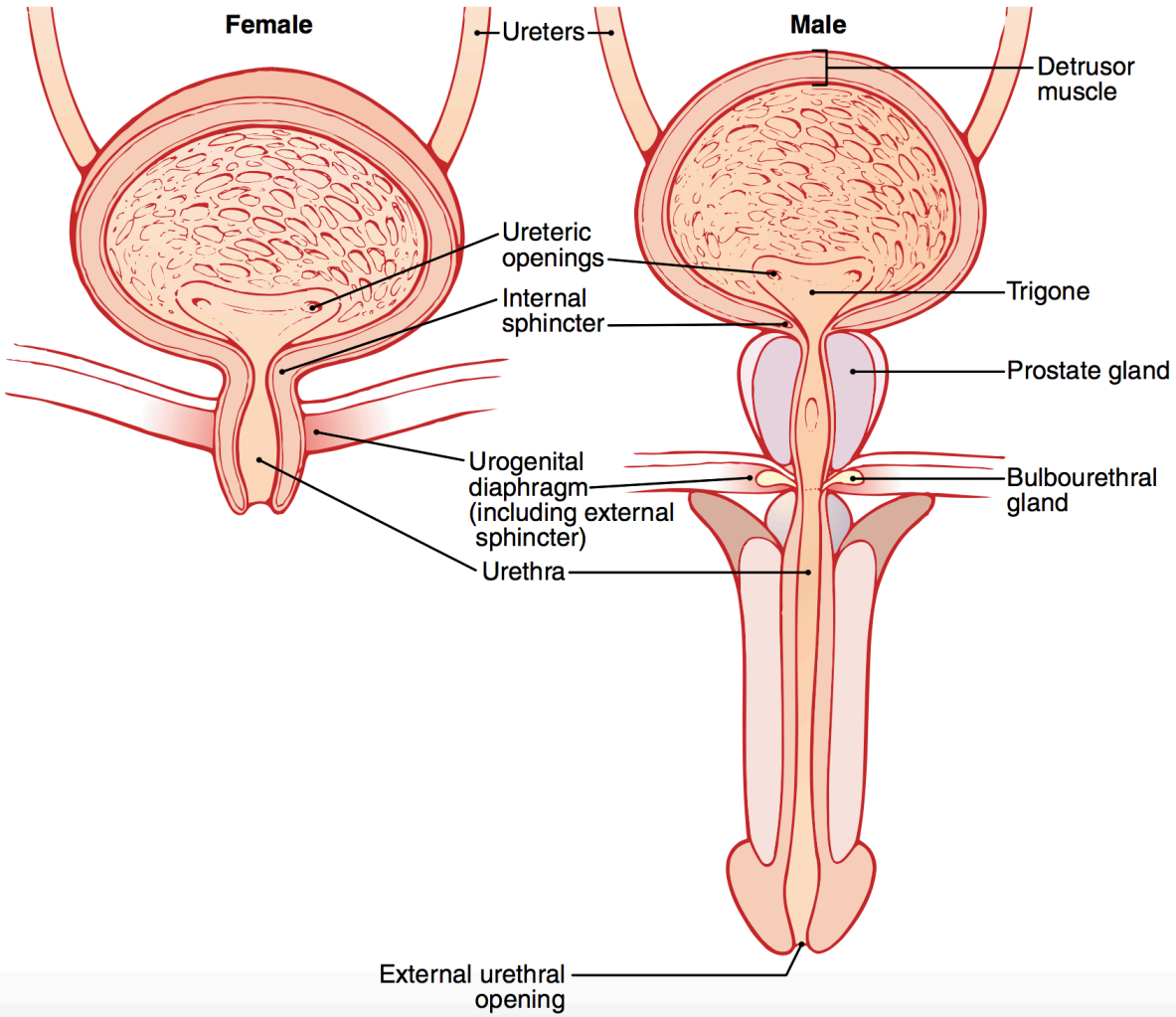
Sistema urinário



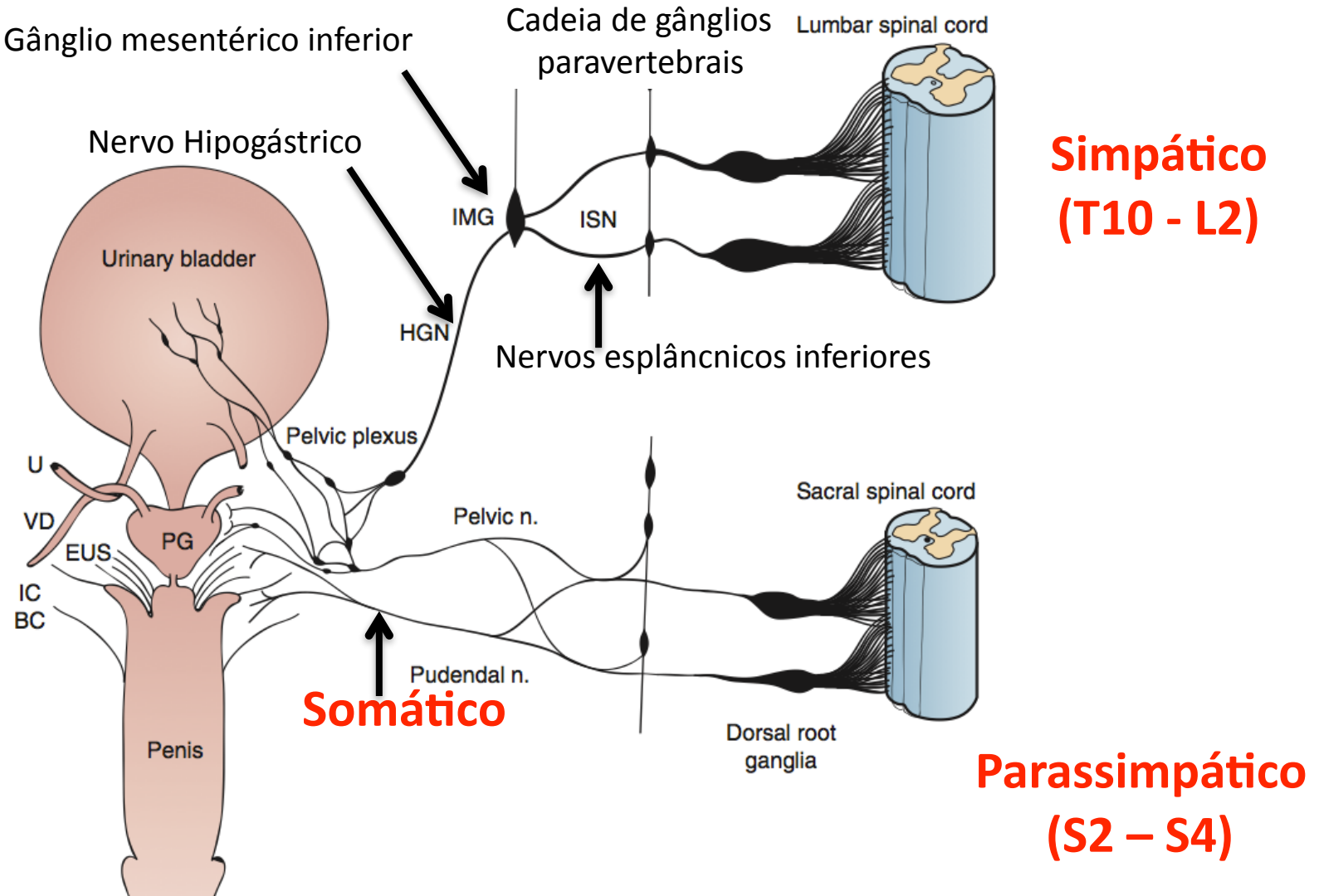
trato urinário superior

trato urinário inferior

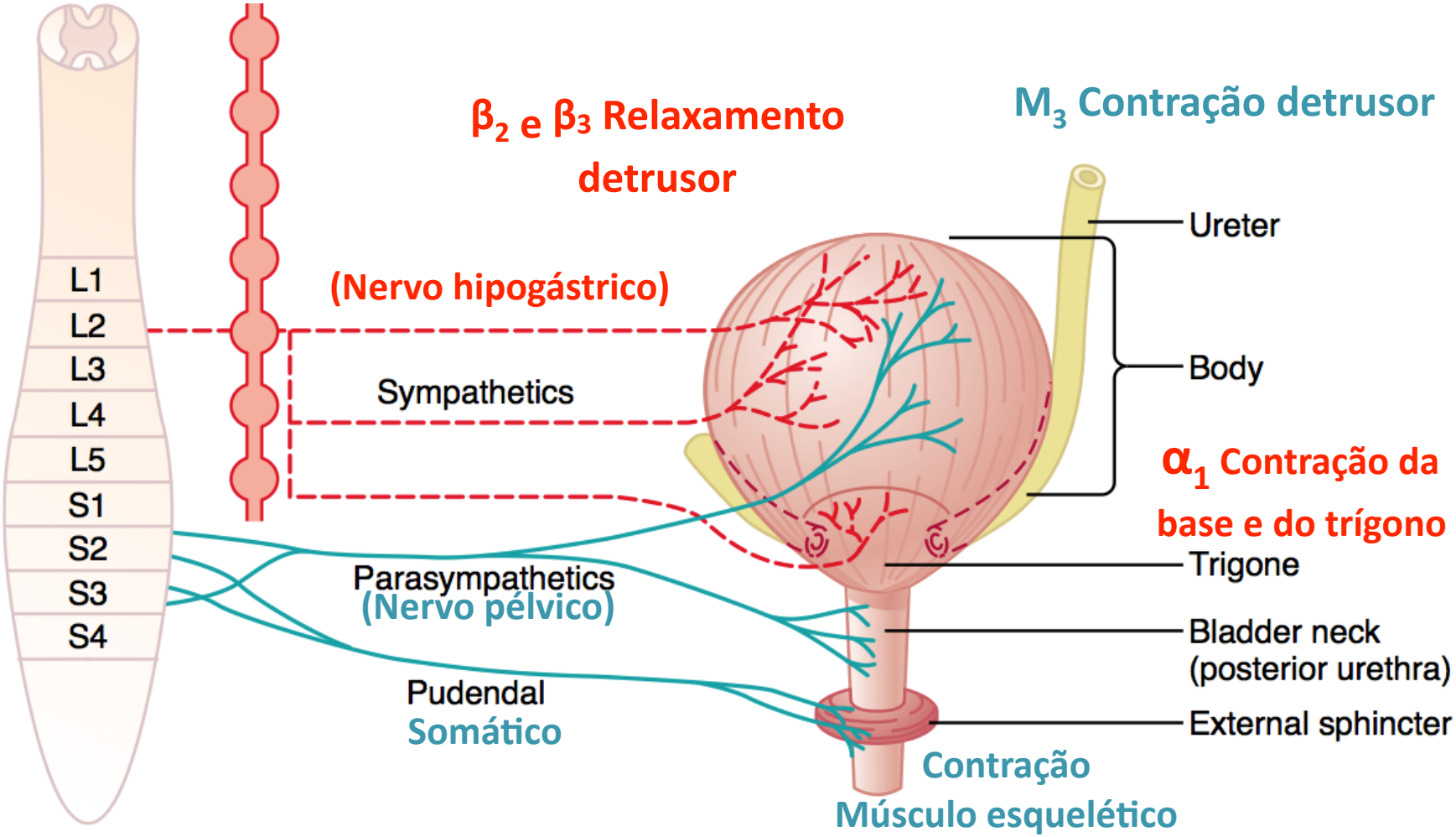
Anatomia da bexiga urinária



Inervação da bexiga urinária



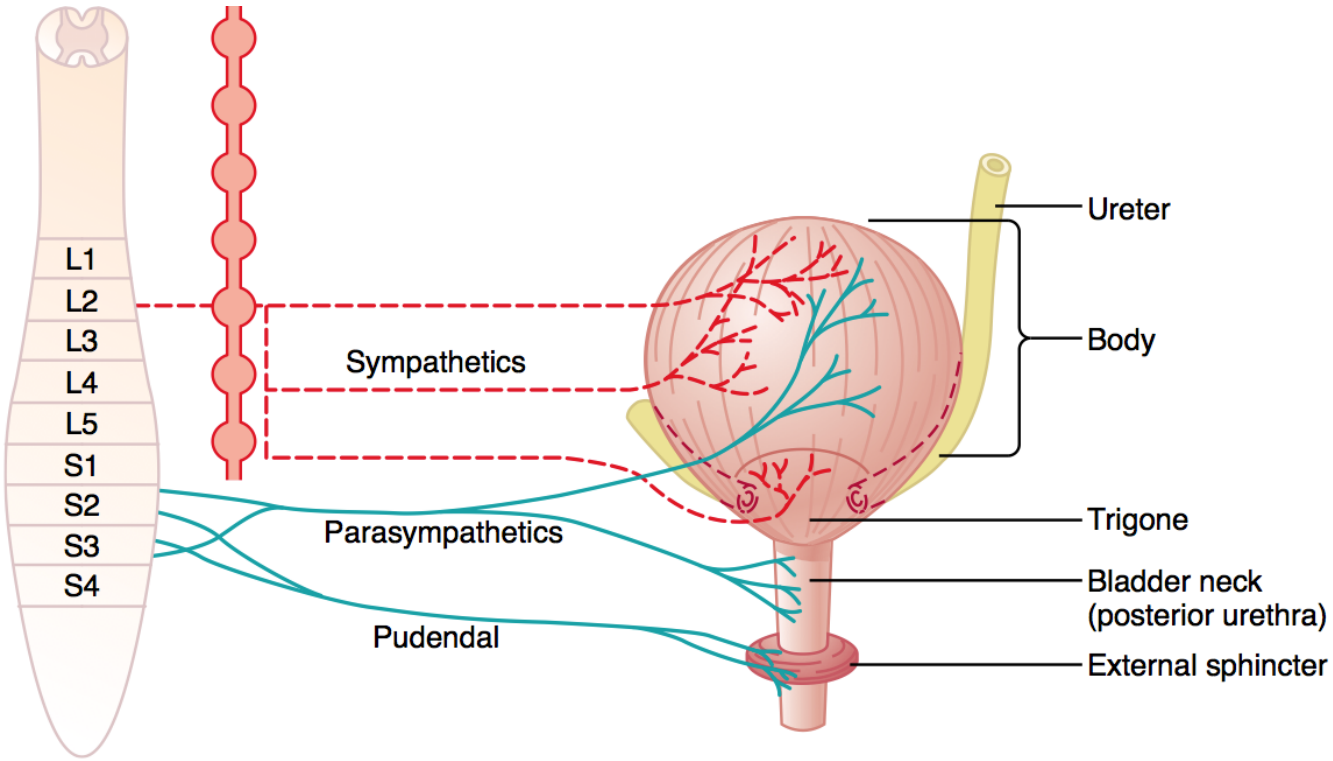
Fibras eferentes



Modulação central da micção

Ponte:
Centros Inibitórios e facilitatórios

Córtex cerebral:
Diversos centros principalmente Inibitórios

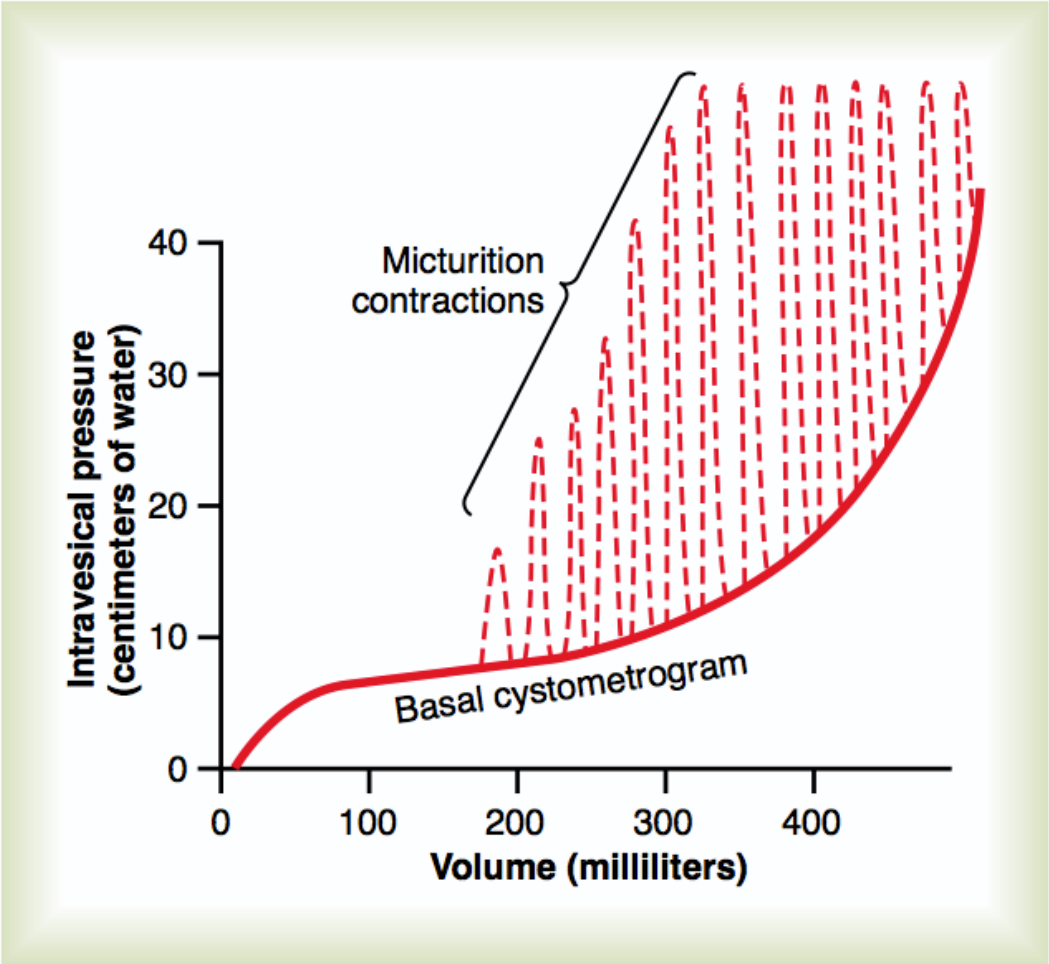


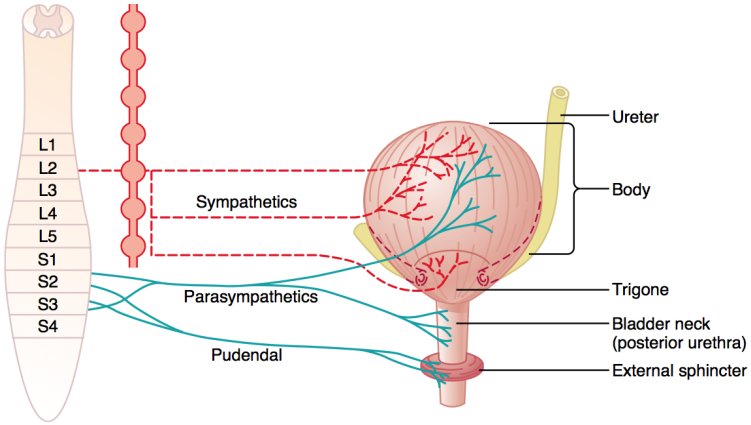
Fibras aferentes

1. Fibras do tipo Aδ (mielinizadas): mecanoreceptores, informações sobre preenchimento e distensão da bexiga urinária;

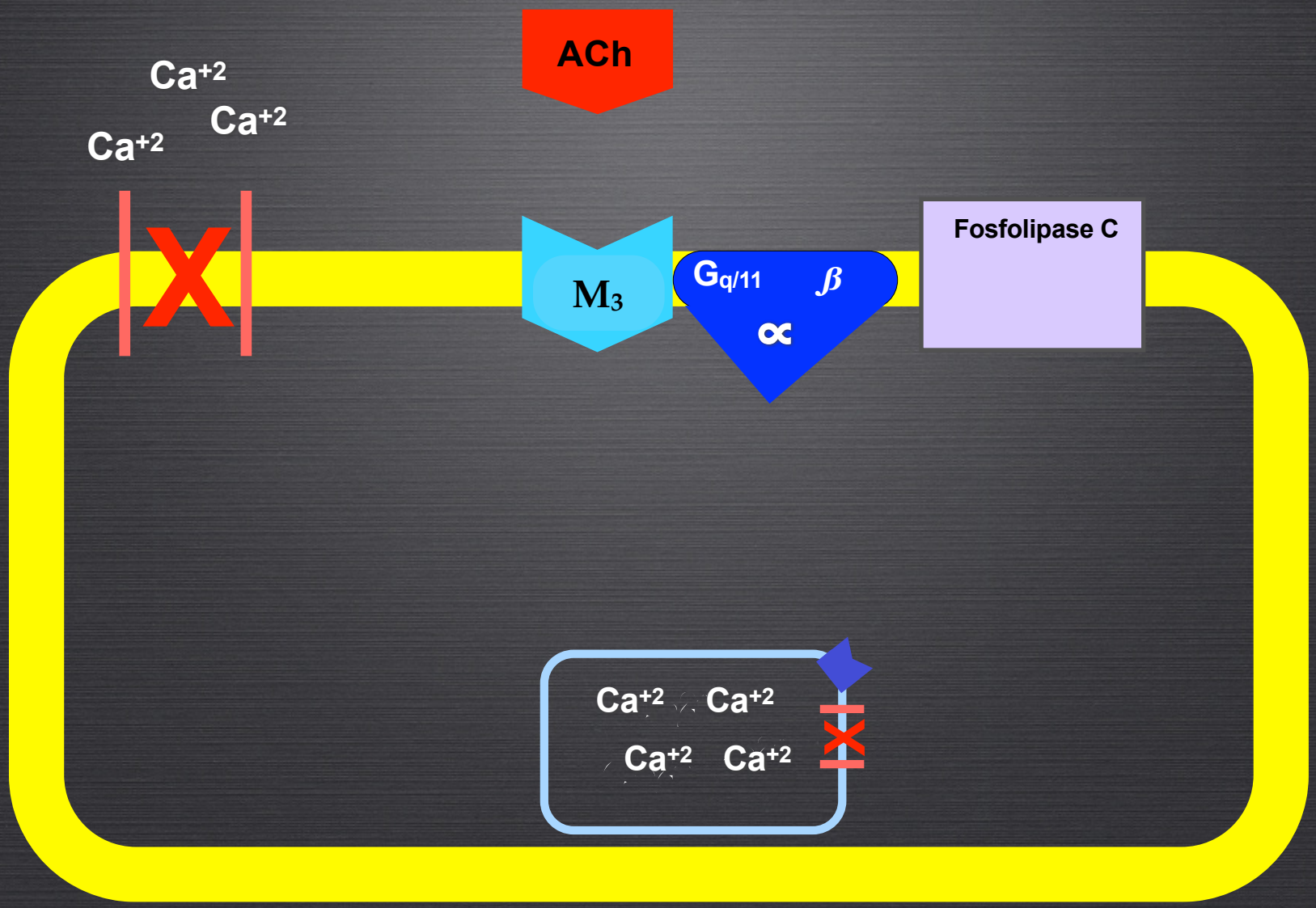
2. Fibras do tipo C (desmielinizadas): respondem ao estímulo químico e térmico da mucosa da bexiga urinária.

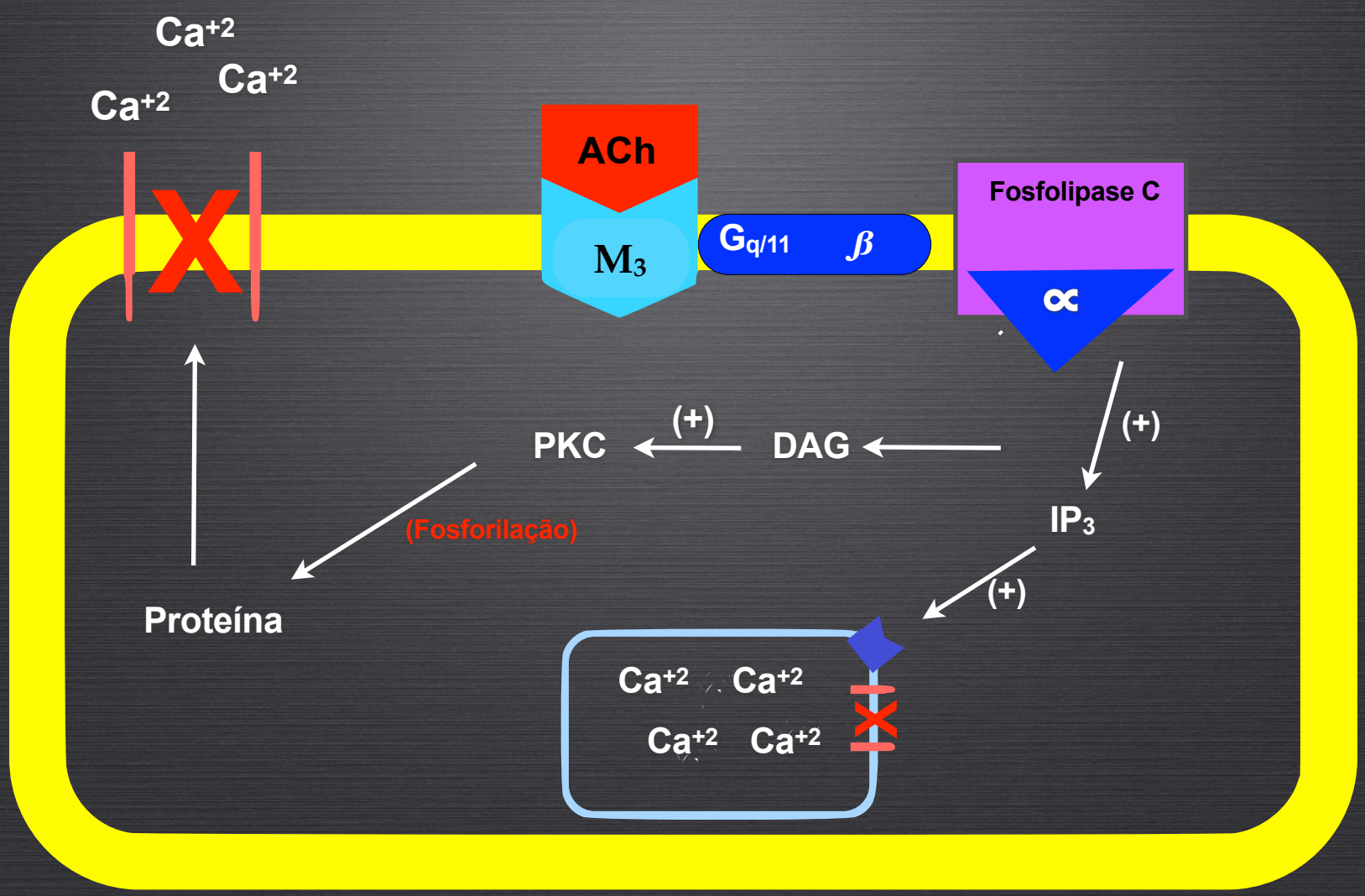
Ciclo miccional

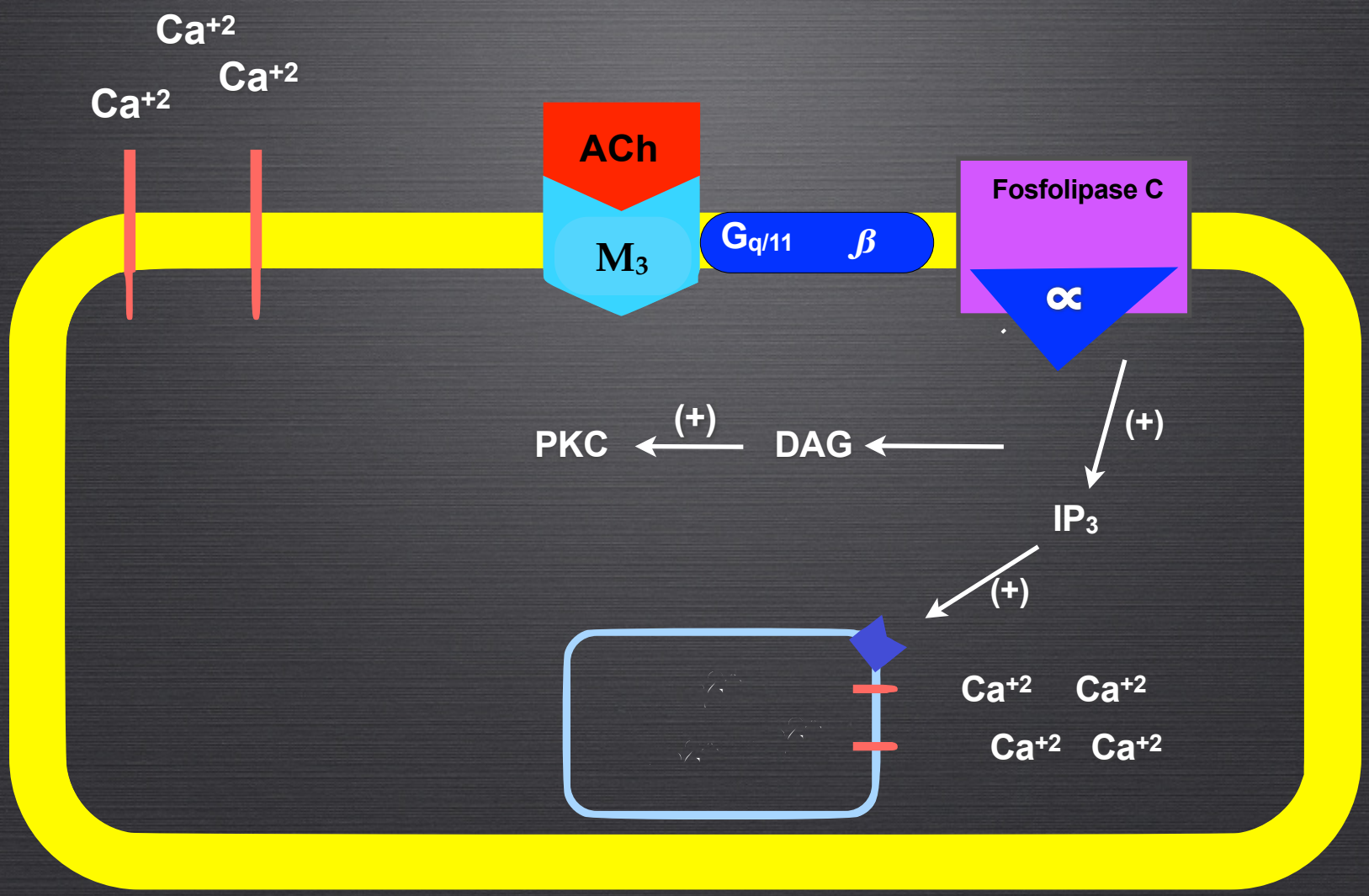


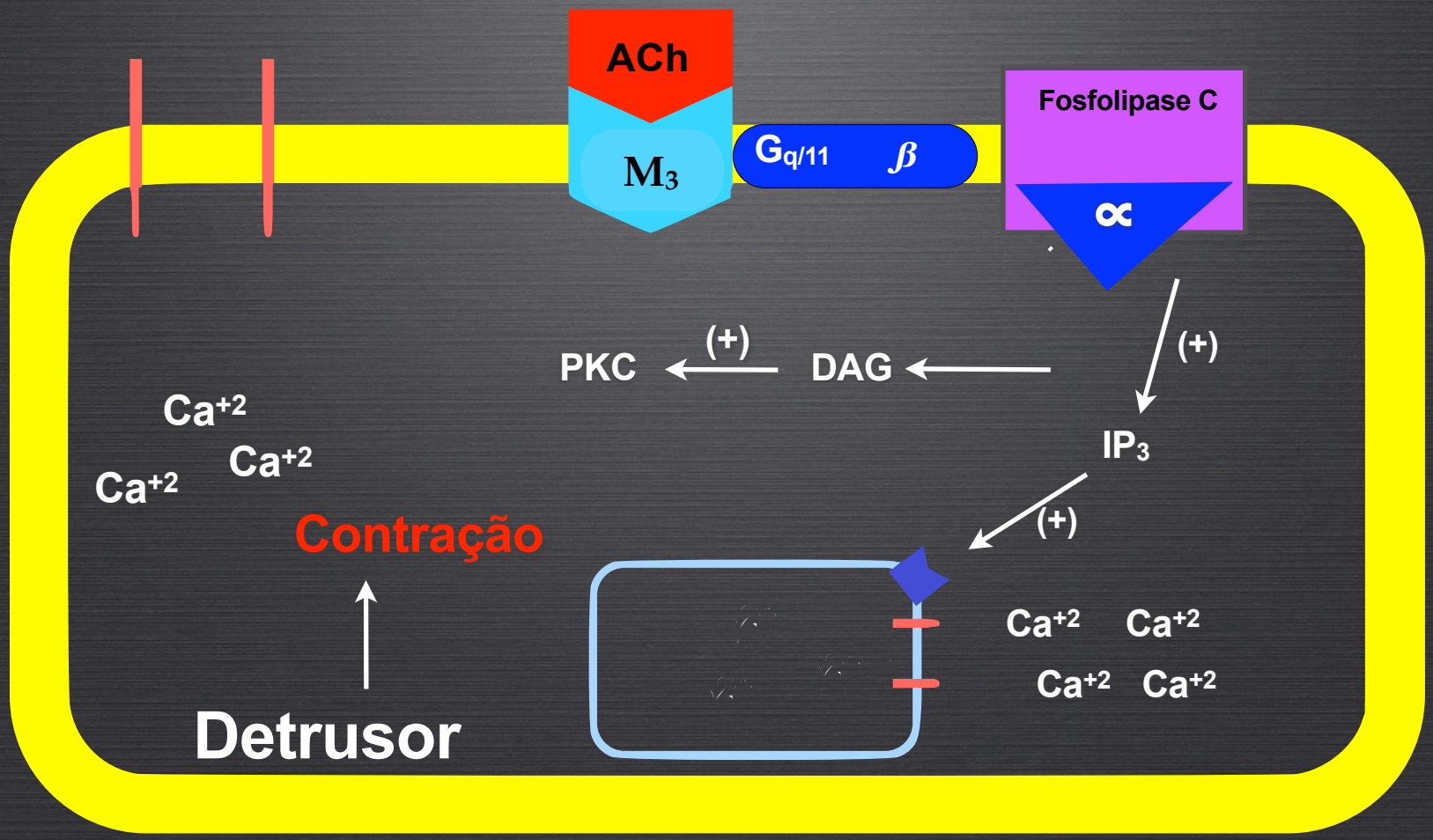


Contração do detrusor durante micção

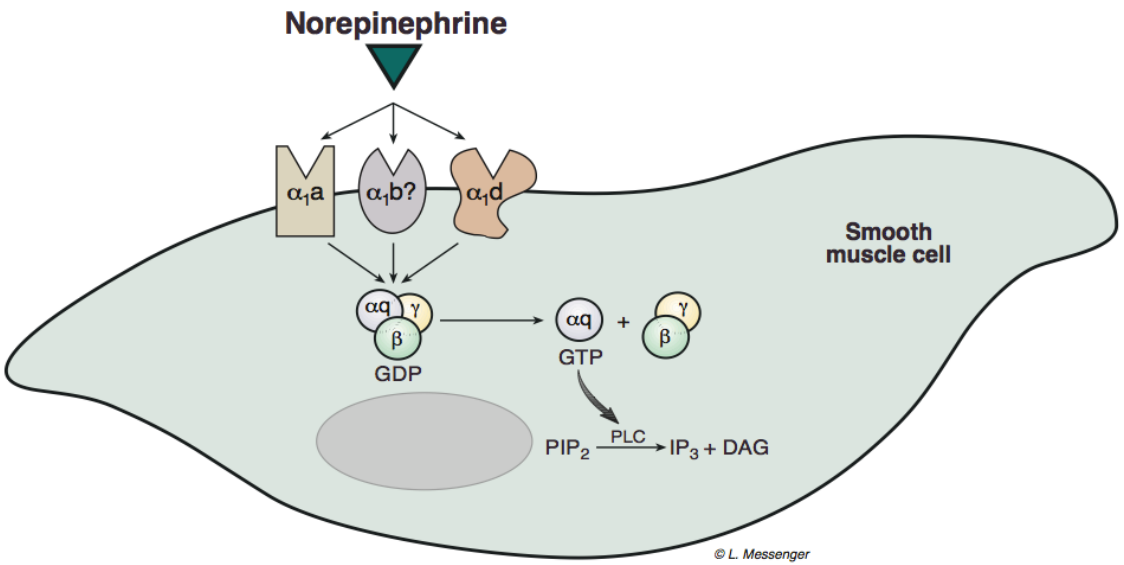

ACh
Ca+2
Ca+2
Ca+2
M3
Gq/11
β
∝
Fosfolipase C
Ca+2
Ca+2
Ca+2
Ca+2

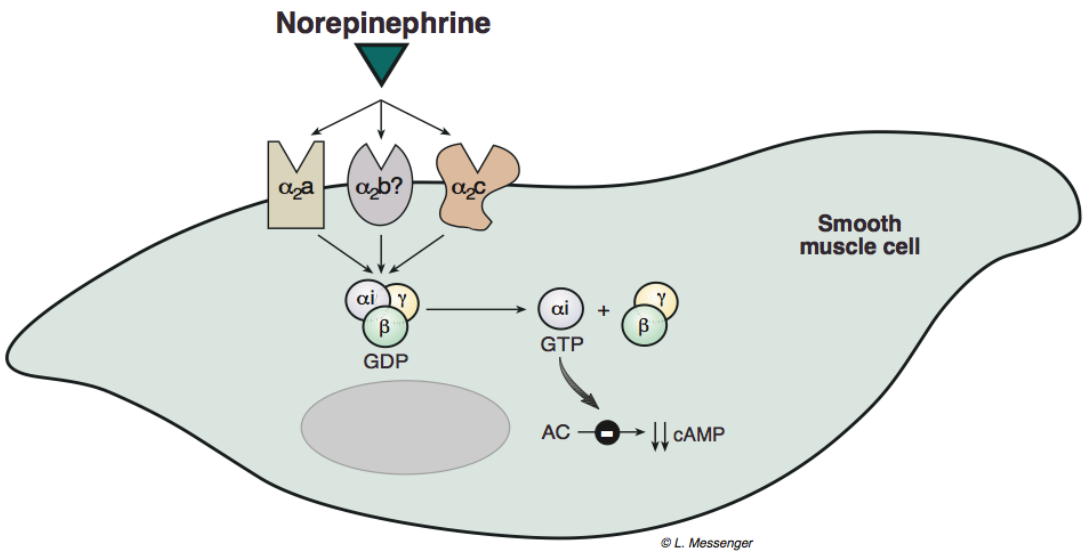

Ca+2
Ca+2
Ca+2
ACh
M3
Gq/11
β
Fosfolipase C
∝
(+)
PKC
(+)
DAG
IP3
(Fosforilação)
Proteína
(+)
Ca+2
Ca+2
Ca+2
Ca+2

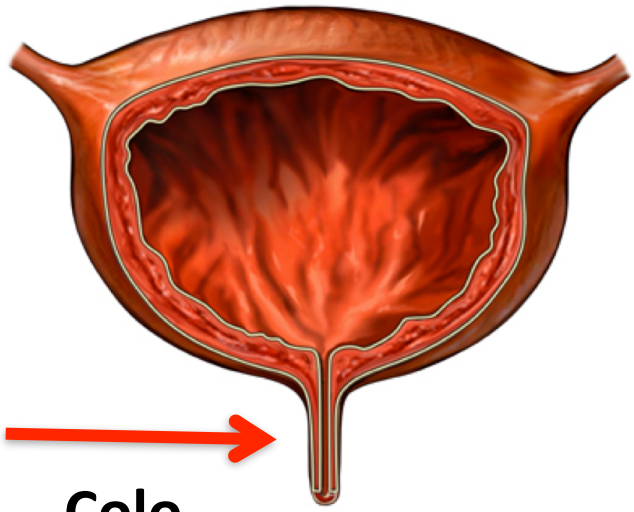

Ca+2
Ca+2
Ca+2
ACh
M3
Gq/11
β
Fosfolipase C
∝
(+)
PKC
(+)
DAG
IP3
(+)
Ca+2
Ca+2
Ca+2
Ca+2


ACh
M3
Gq/11
β
Fosfolipase C
∝
(+)
PKC
(+)
DAG
IP3
(+)
Ca+2
Ca+2
Ca+2
Contração
Ca+2
Ca+2
Ca+2
Ca+2
Detrusor

Mecanismo de contração do colo e uretra



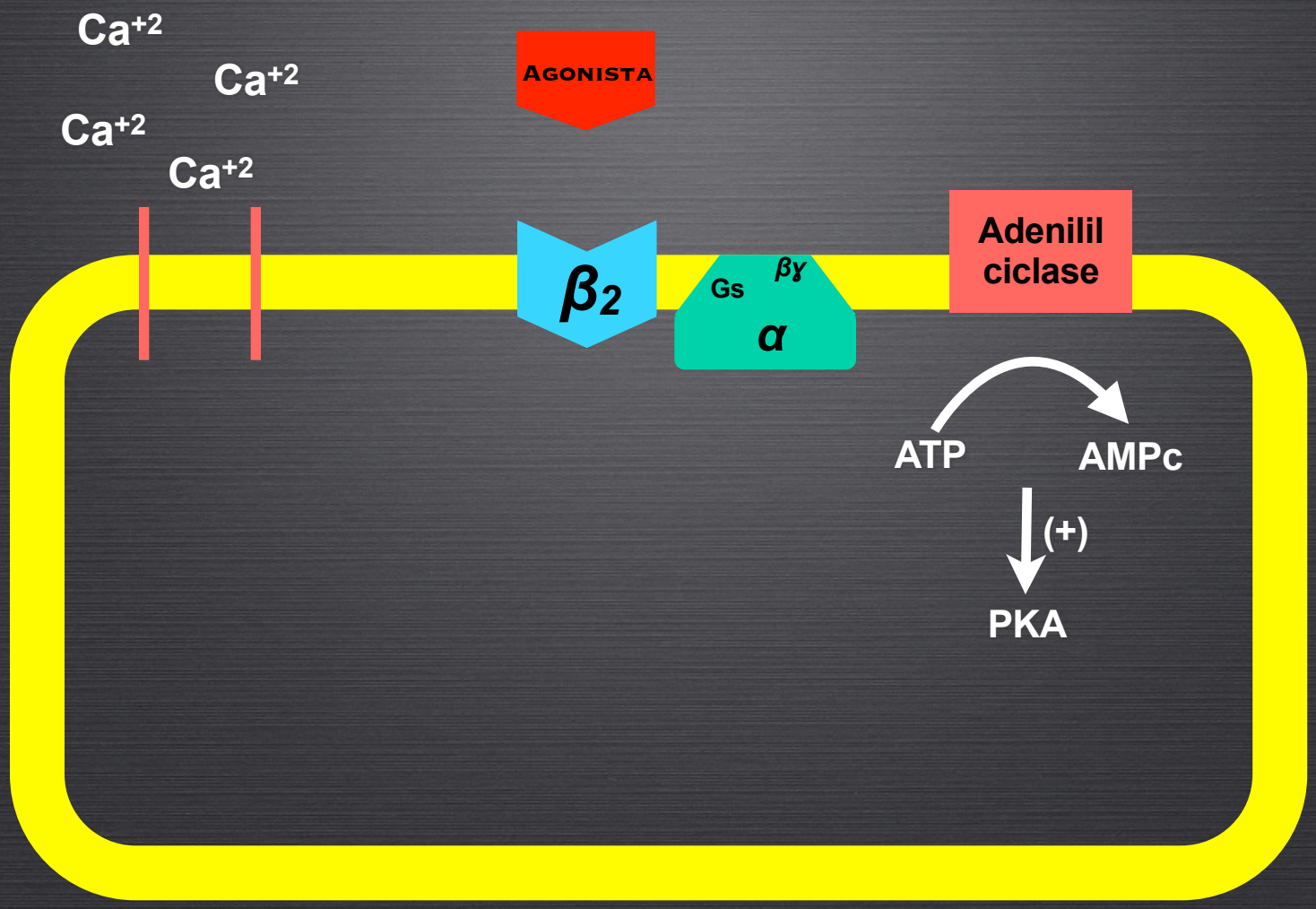


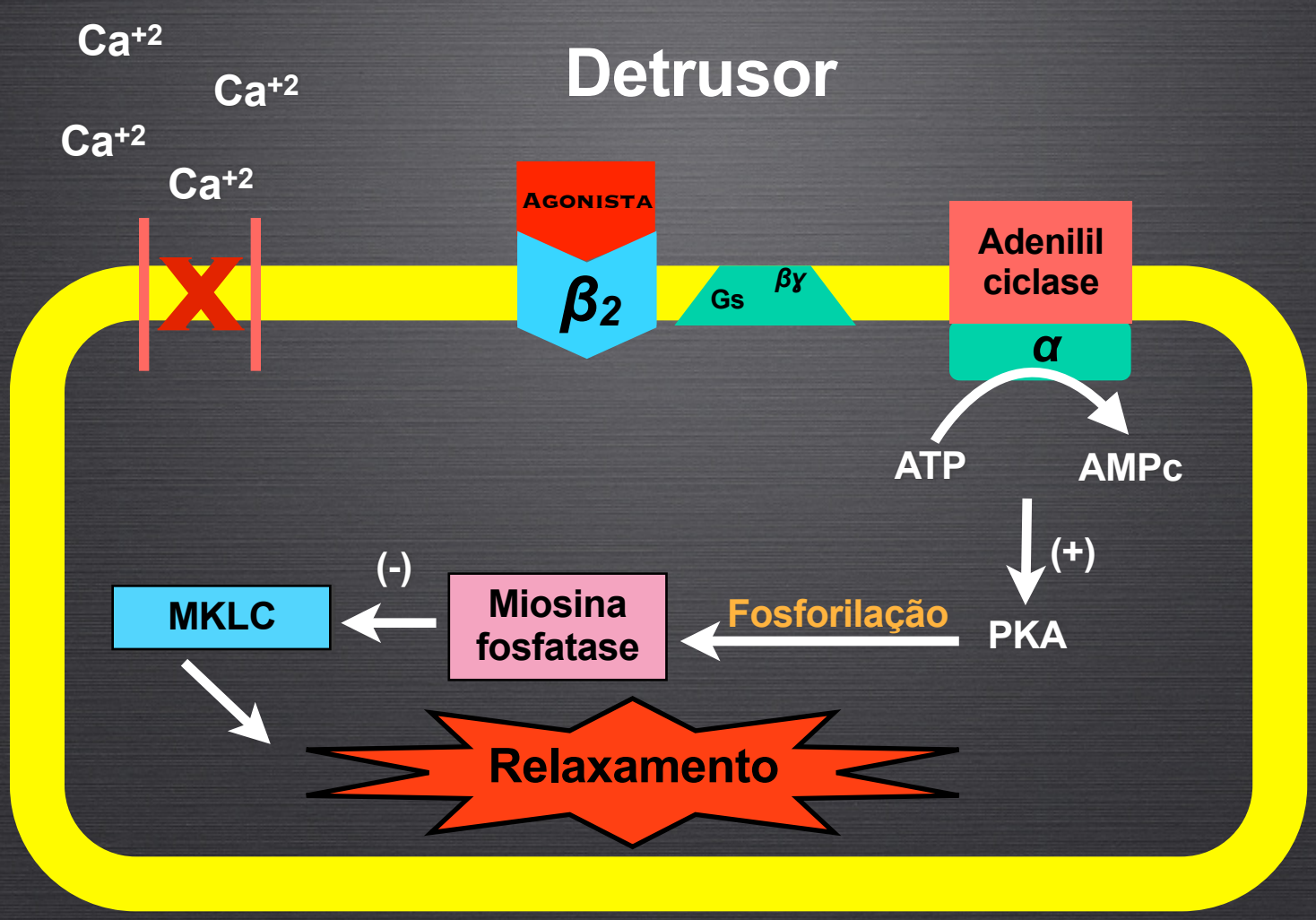


Colo

Uretra

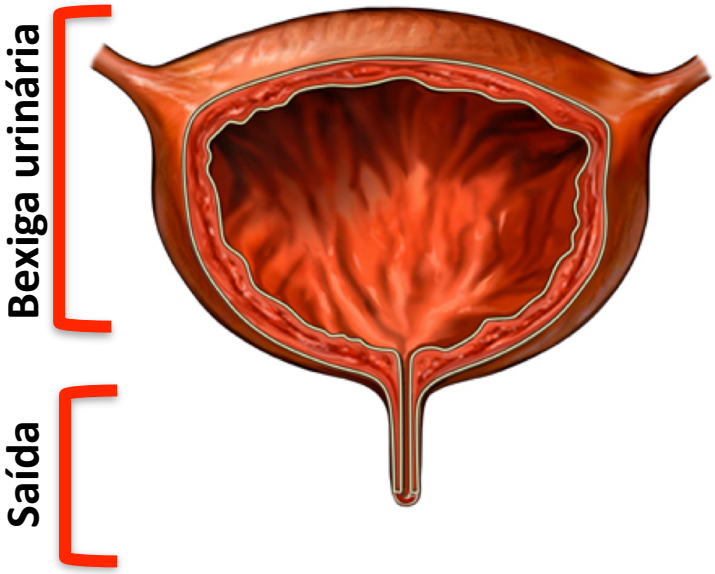
Relaxamento do detrusor


Ca+2
Ca+2
Ca+2
Ca+2
AGONISTA
β2
Gs
βγ
α
Adenilil ciclase
ATP
AMPc
(+)
PKA


Detrusor
Ca+2
Ca+2
Ca+2
Ca+2
X
Agonista
β2
Gs
βγ
Adenilil ciclase
α
ATP
AMPc
(+)
PKA
Fosforilação
Miosina fosfatase
(-)
MKLC
Relaxamento

Classificação funcional dos transtornos do baixo trato urinário

1. **Problemas no "preenchimento"**
- Falha na bexiga urinária
- Falha na saída
2. **Problemas no "esvaziamento"**
- Falha na bexiga urinária
- Falha na saída



Problemas de enchimento/armazenamento

- Hiperatividade da bexiga urinária (contração involuntária ou diminuída complacência);

- Diminuída resistência na saída;

- Aumento sensorial. **Hiperatividade do detrusor pode surgir em situações onde a atividade aferente é inapropriadamente alta para um dado grau de distensão da bexiga. (sensibilização ou aumento dos terminais nervosos)**

Sintomas: urgência miccional, polaciúria, noctúria e urge-incontinência.

Problemas de esvaziamento

- Diminuição da contratilidade da bexiga urinária (magnitude ou duração);

- Aumento da resistência na saída.

Sintomas: jato urinário fraco, dificuldade para iniciar micção, esforço miccional, gotejamento terminal

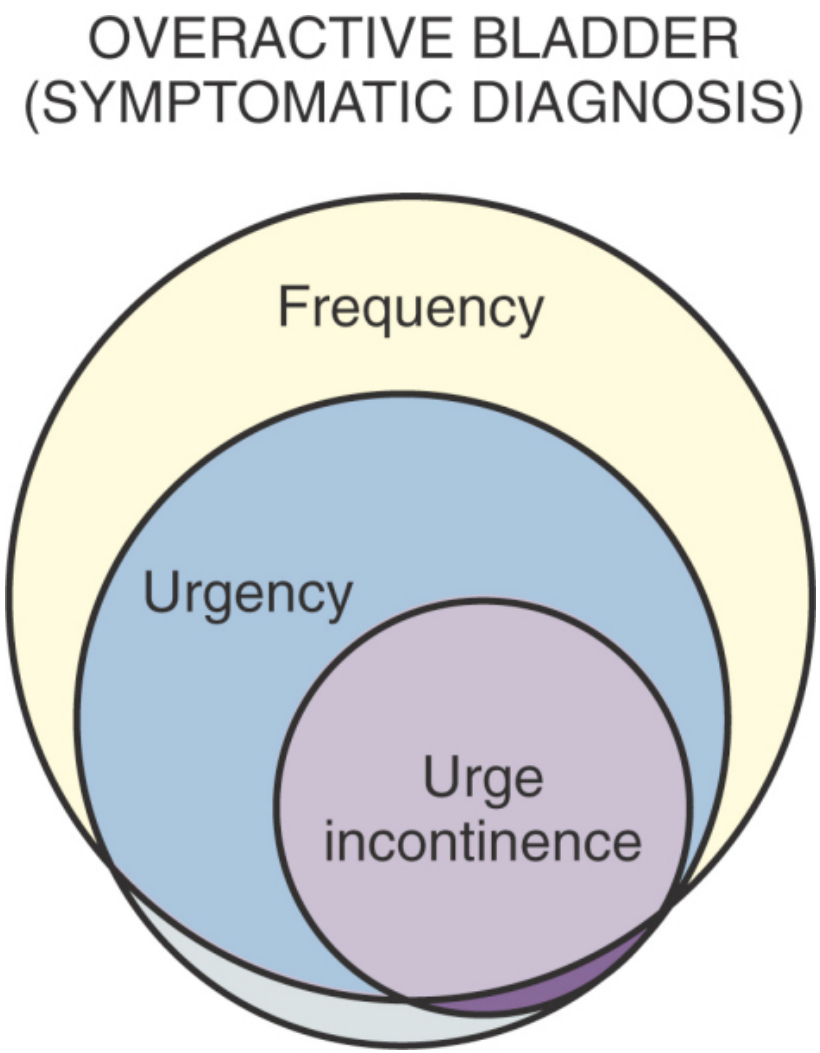
Incontinência urinária e síndrome da bexiga hiperativa

Sociedade Internacional de continência (2002)

"Qualquer perda involuntária de urina"

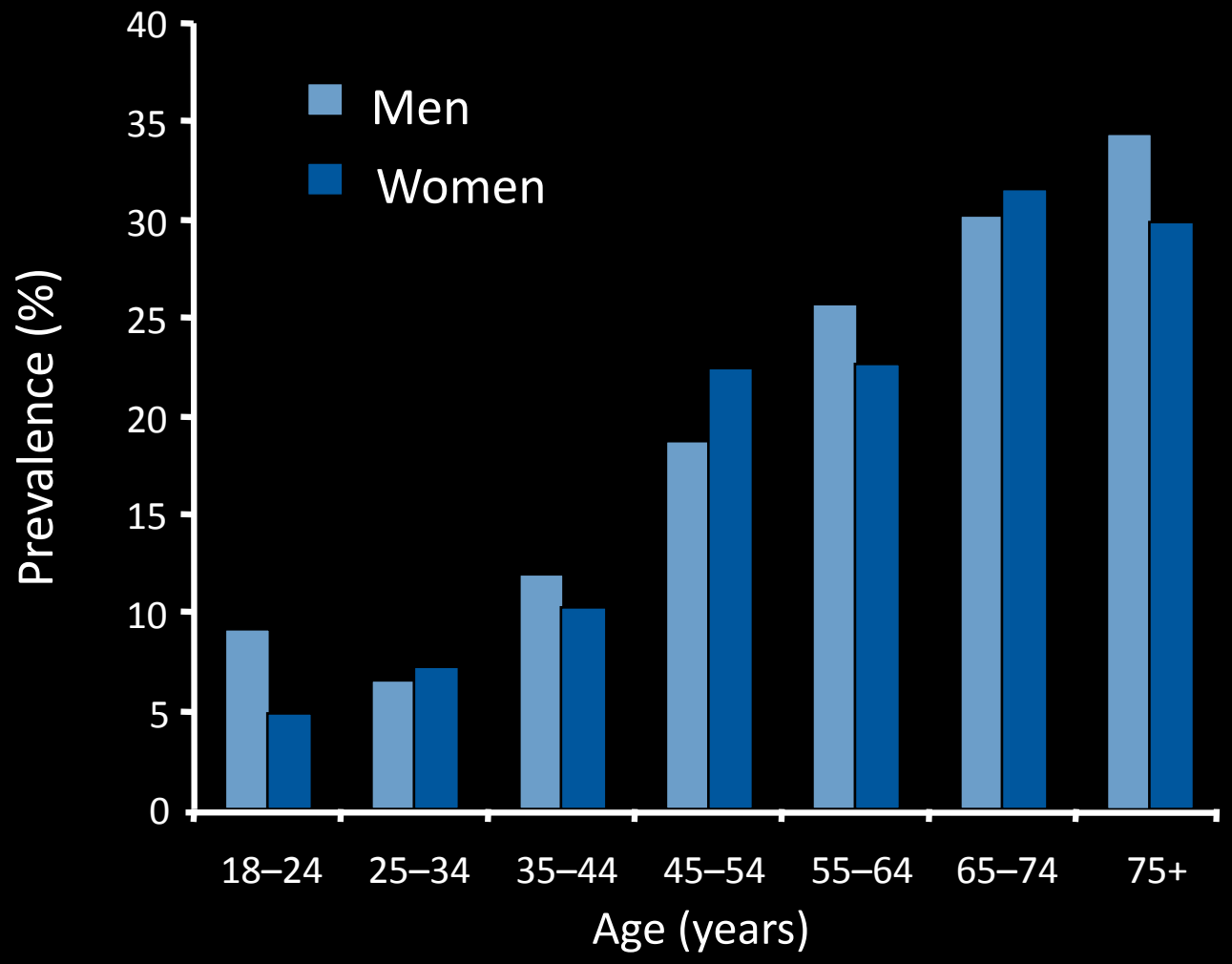
- **Urgência miccional**: desejo súbito de urinar com dificuldade de adiar;
- **Urge-incontinência:** perda involuntária de urina imediatamente precedida pela vontade de urinar;
- **Incontinência urinária por estresse**: causada pelo aumento na pressão intra-abdominal (tosse, espirro, exercício etc.).

Síndrome da bexiga hiperativa



Prevalence of OAB Increases with Age (US Data)

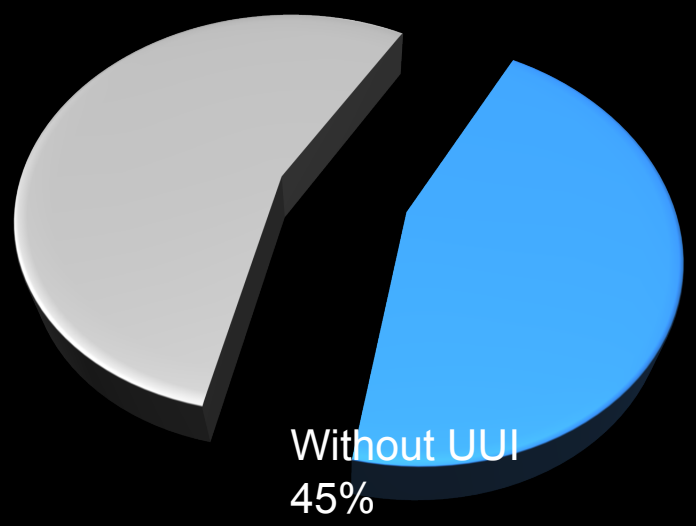
- Prevalence is similar for men and women
- Other risk factors include: neurological disease, bladder outlet obstruction and stress incontinence



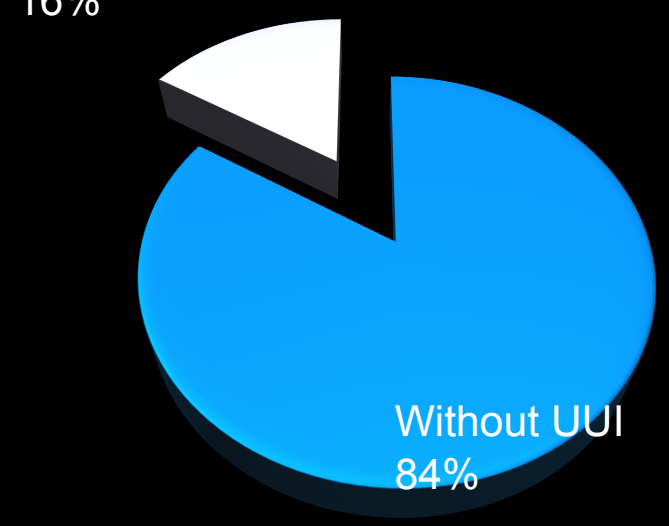
Adapted from Stewart W et al. *World J Urol* 2003;20:327-336

Urgency Leading to Urgency Incontinence: More Prevalent in Women

Women with OAB
(n = 463)



Men with OAB
(n = 401)



National Overactive Bladder Evaluation Study

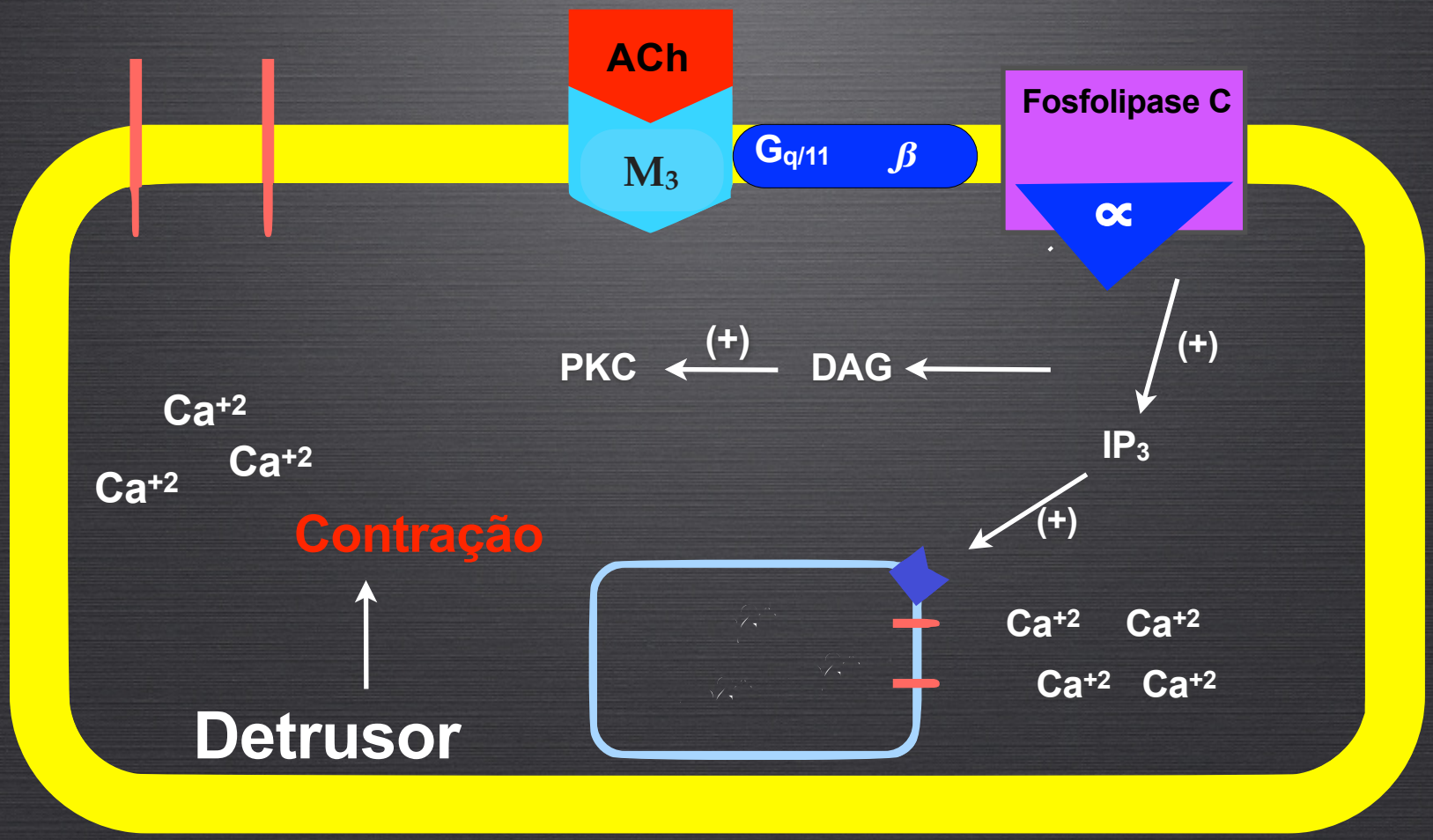
Stewart WF, et al. *World J Urol*. 2003;20:327-336.

Fatores de risco para o desenvolvimento de bexiga hiperativa

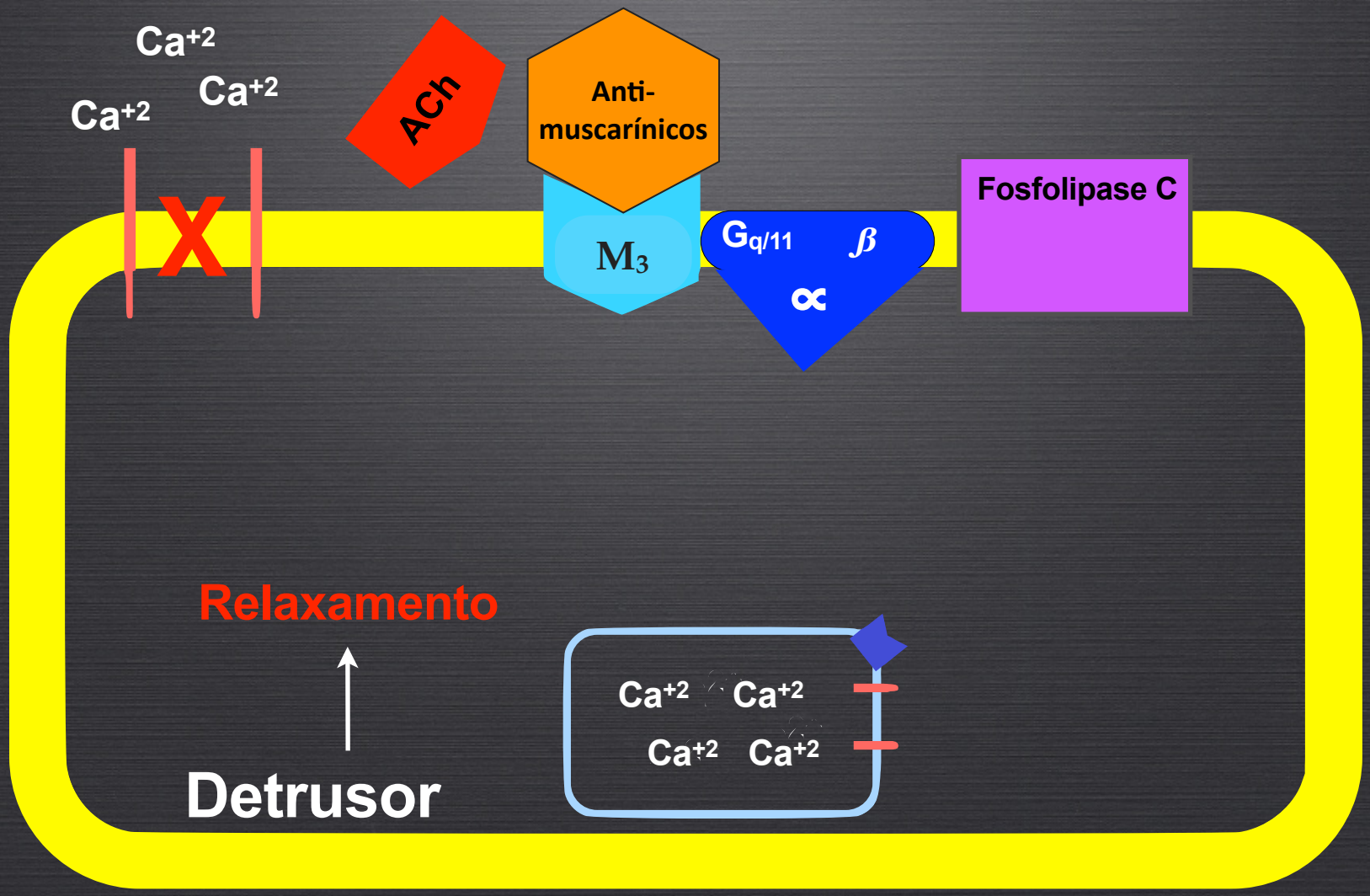
- ✓ Idade
- ✓ Parto (tipo de parto)
- ✓ Obesidade
- ✓ Traumas pélvicos
- ✓ Cirurgias
- ✓ Doenças neurológicas
- ✓ AVC
- ✓ Diabetes
- ✓ Depressão
- ✓ Infecções do trato urinário

Tratamento farmacológico para facilitar o enchimento/armazenamento de urina

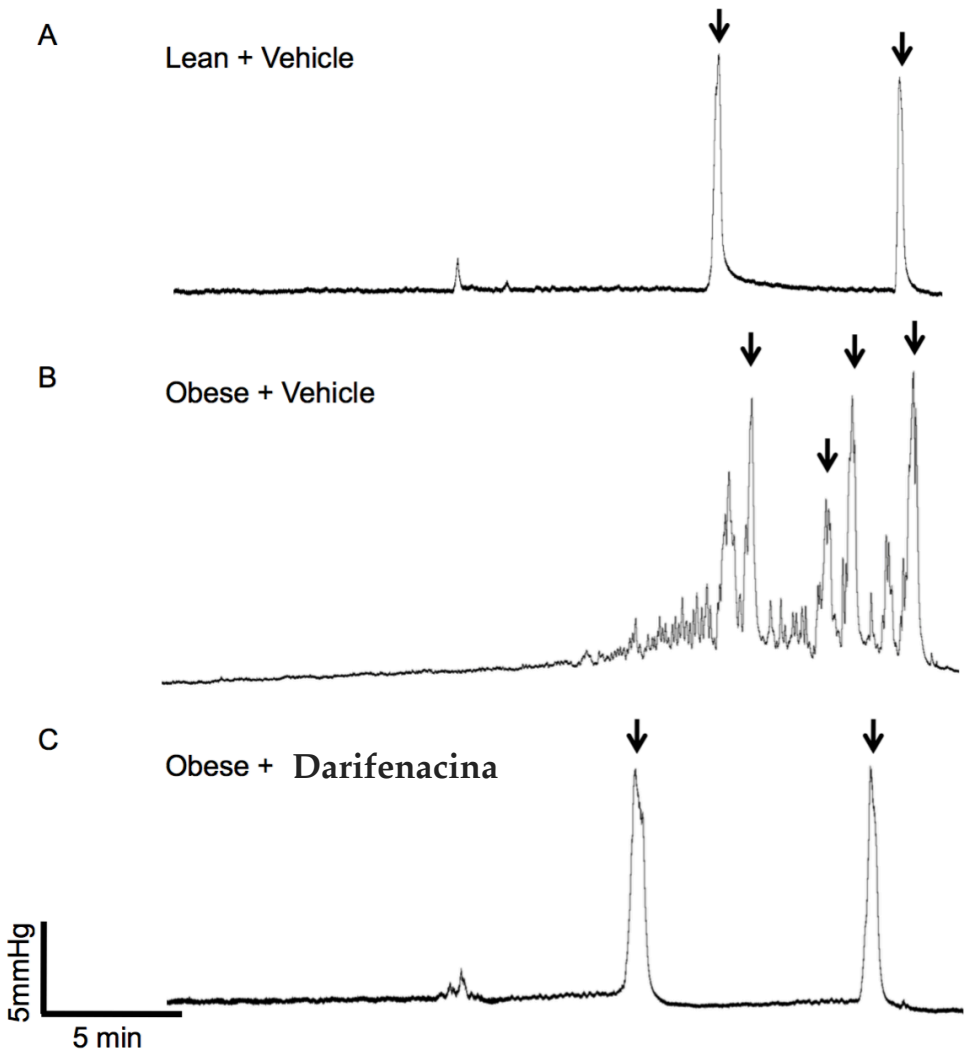
- ✓ A bexiga urinária expressa os 5 tipos de receptores muscarínicos: predomínio do M_2 e M_3.
- ✓ Proporção M_2:M_3 é de 3:1, mas o M_3 é o mais importante para a contração.


ACh
M3
Gq/11
β
Fosfolipase C
∝
(+)
PKC
(+)
DAG
IP3
(+)
Ca+2
Ca+2
Ca+2
Contração
Ca+2
Ca+2
Ca+2
Ca+2
Detrusor

Anti-muscarínicos



Cistometograma



Anti-muscarínicos

- ✓ **Tolterodina**
- ✓ **Tróspio**
- ✓ **Darifenacina**
- ✓ **Solifenacina**

↓ **frequência de micção, frequência de incontinência e número de urgência**

↑ **capacidade máxima da bexiga**

Efeitos adversos: boca seca, constipação e cefaléia.

Drogas de ação mista

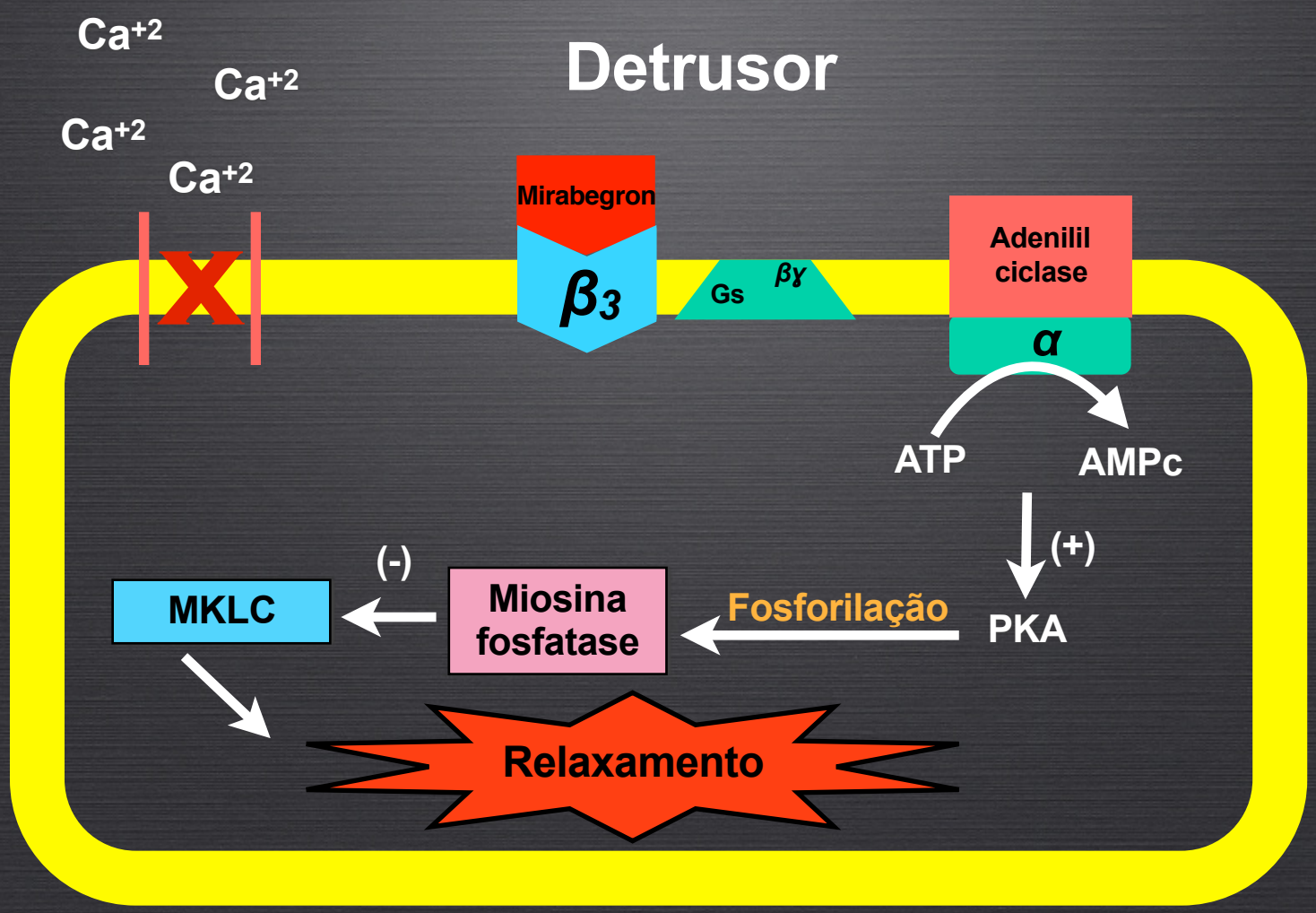
Oxibutinina:

1. Ação anti-muscarínica ($M_{1,}$ M_3 >M_2), relaxante e anestésica local;

Propiverina

1. Ação anti-muscarínica e antagonista de cálcio;

Mirabegron


Ca+2
Ca+2
Ca+2
Ca+2
Detrusor
Mirabegron
β3
Gs
βγ
Adenilil ciclase
α
ATP
AMPc
(+)
PKA
Fosforilação
Miosina fosfatase
(-)
MKLC
Relaxamento

Antidepressivos tricíclicos

Mecanismos de ação farmacológica:

1. Ação anti-muscarínica central e periférica;
2. Inibe a recaptação de noradrenalina e serotonina;
3. Propriedades anti-histamínicas.

São usados em doses maiores para o tratamento da bexiga hiperativa do que para os efeitos antidepressivos.

Medicamentos utilizados:

- Imipramina
- Doxepina

Antidepressivos tricíclicos

Embora tenham efeitos positivos no tratamento da bexiga hiperativa os mecanismos que causam tais efeitos são incertos: Centrais vs Periféricos

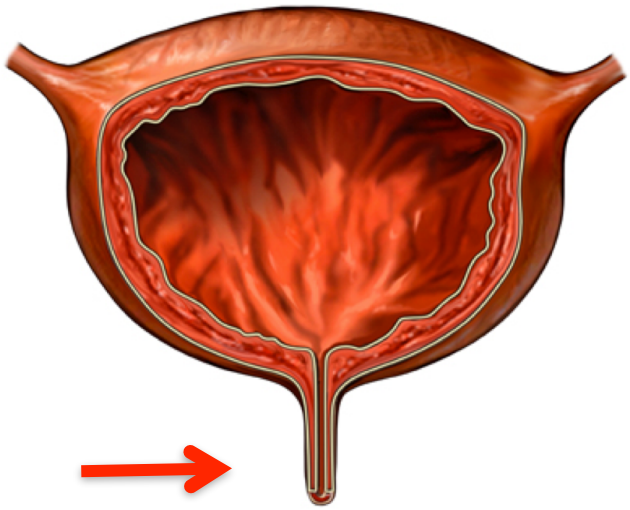
Efeitos adversos: boca seca, constipação, cefaléia, disfunção hepática, agranulocitose, letargia, fadiga, efeito parkinsoniano, comportamento maníaco ou esquizofrênico, sedação hipotensão postural, arritmias ventriculares.

Recomendação: C

A= altamente recomendado; B= recomendado; C= opcional; D= não é possível recomendar

Duloxetina

- ✓ Inibidor da recaptação de serotonina e noradrenalina.
- ✓ Bem absorvida e extensivamente metabolizada (CYP2D6)
- ✓ $T_{1/2}$= 12h
- ✓ Efeitos adversos: náuseas



Aumenta a atividade dos esfíncteres uretrais através de mecanismos adrenérgicos alfa 1 e serotoninérgico 5-HT2

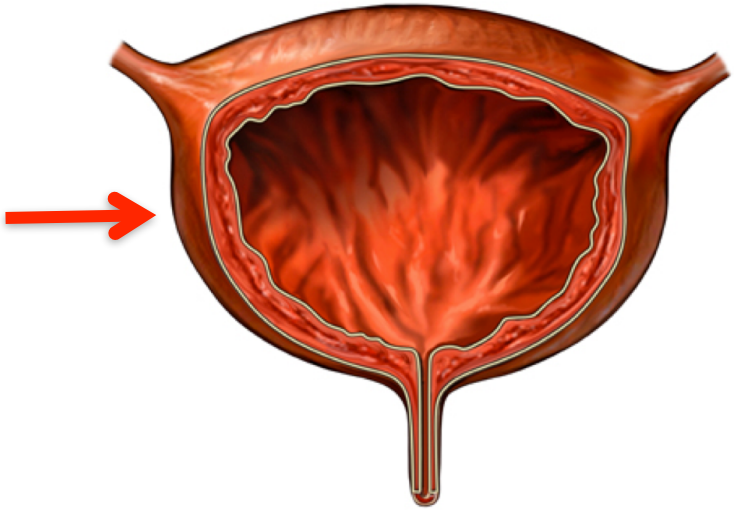
Droga de escolha no tratamento da incontinência urinária por estresse= Recomendação A

A= altamente recomendado; B= recomendado; C= opcional; D= não é possível recomendar

Toxina botulínica (BTX)

Ação: Bloqueia a liberação de acetilcolina na fenda pré-sináptica, resultando em diminuição da contratilidade e atrofia muscular no local da injeção.

- ✓ Existem 7 tipos de BTX identificadas: A, B, C1, D, E, F ,G.
- ✓ As utilizadas são BTX-A (Botox) e BTX-B (Miobloc)
- ✓ Administração intravesical
- ✓ Efeitos duram de 6 a 9 meses
- ✓ Necessário a reinjeção



Recomendação: B

A= altamente recomendado; B= recomendado; C= opcional; D= não é possível recomendar