

**Artigo de Revisão****Função da bexiga em pacientes com doença de Parkinson**Ryuji Sakakibara,<sup>1</sup> Fuyuki Tateno,<sup>1</sup> Takeki Nagao,<sup>2</sup> Tatsuya Yamamoto,<sup>3</sup> Tomoyuki Uchiyama,<sup>4</sup> Tomonori Yamanishi,<sup>4</sup> Masashi Yano,<sup>5</sup> Masahiko Kishi,<sup>1</sup> Yohei Tsuyusaki<sup>1</sup> e Yosuke Aiba<sup>1</sup><sup>1</sup>Divisão de Neurologia, Departamento de Medicina Interna, <sup>2</sup>Departamento de Neurocirurgia, <sup>3</sup>Departamento de Urologia, Centro Médico Sakura, Universidade Toho, Sakura, <sup>4</sup>Departamento de Neurologia, Universidade Chiba, Chiba e <sup>5</sup>Centro de Continência, Faculdade de Medicina Dokkyo, Tochigi, Japão

Artigo original publicado na INTERNATIONAL JOURNAL OF UROLOGY 21: 638-646 (2014), Julho 2014: Bladder function of patients with Parkinson's disease – Ryuji Sakakibara, Fuyuki Tateno, Takeki Nagao, Tatsuya Yamamoto, Tomoyuki Uchiyama, Tomonori Yamanishi, Masashi Yano, Masahiko Kishi, Yohei Tsuyusaki and Yosuke Aiba

**Abreviações e Acrônimos**

A = adrenérgico/noradrenérgico  
BHE = barreira hemato-encefálica  
DA = dopamina  
NTDL = núcleo tegmentar dorsolateral  
HD = hiperatividade detrusora  
GABA = ácido gama-aminobutírico  
Glu = glutamato  
GPi = globo pálido interno  
CLI = coluna celular intermedialateral  
L = lombar  
LC = loco cerúleo  
TUI = trato urinário inferior  
STUI = sintomas do trato urinário inferior  
APOM = área pré-óptica medial  
AMS = atrofia de múltiplos sistemas  
NBM = núcleo basal de Meynert  
BHE = bexiga hiperativa  
SCP = substância cinzenta periaquedutal  
NPB = núcleo parabraquial  
DP = doença de Parkinson  
CPM = centro pontino de micção  
NPV = núcleo paraventricular  
S = sacral  
SNc = substância negra pars compacta  
SNr = substância negra pars reticulata  
NST = núcleo subtalâmico  
T = torácico  
RTUP = ressecção transuretral da próstata  
ATV = área tegmentar ventral  
ZI = zona incerta

**Endereço para correspondência:**

Ryuji Sakakibara M.D., Ph.D.,  
Neurology Division, Department of  
Internal Medicine, Sakura Medical  
Center, Toho University, 564-1 Shi-  
moshizu, Sakura 285-8741, Japan.  
E-mail: sakakibara@sakura.med.  
toho-u.ac.jp

Recebido em 21 de dezembro de  
2013; aceito em 23 de janeiro de 2014.  
Publicação on-line em 27 de feverei-  
ro de 2014

**Resumo:** A função da bexiga em pacientes com doença de Parkinson é alterada significativamente: a maioria dos pacientes apresenta bexiga hiperativa (urgência/frequência urinária) com pouco ou nenhum volume residual pós-micção. Isto parece ser o resultado de uma relação alterada cérebro-bexiga, como na doença de Parkinson, o circuito dopaminérgico D1 córtex frontal-gânglios da base que normalmente suprime o reflexo de micção encontra-se alterado. A fisiopatologia da disfunção da bexiga na doença de Parkinson difere daquela da atrofia de múltiplos sistemas; portanto, poderia também auxiliar no diagnóstico diferencial. Os efeitos na bexiga da levodopa, a principal medicação para tratar a disfunção motora, variam significativamente na doença de Parkinson; portanto, frequentemente é requerida terapia de adição. As medicações anticolinérgicas são o tratamento de primeira linha, com especial atenção para a função cognitiva em pacientes idosos. O tratamento de segunda linha inclui medicações serotoninérgicas, desmopressina e outras. Modalidades mais recentes incluem estimulação cerebral profunda que melhora a bexiga na doença de Parkinson; e a toxina botulínica é promissora, particularmente em casos difíceis. Esses tratamentos podem ser benéficos na maximização da qualidade de vida dos pacientes.

**Palavras-chave:** função da bexiga, cérebro, hiperatividade detrusora, doença de Parkinson.

**Introdução**

A DP é um distúrbio comum do movimento associado à degeneração dos neurônios dopaminérgicos na substância negra. Além do distúrbio do movimento, os pacientes com DP frequentemente manifestam distúrbios não motores. Os problemas não motores da DP incluem transtornos neuropsiquiátricos, transtornos do sono, sintomas sensoriais e distúrbios autônomos.<sup>1</sup> A disfunção da bexiga é um dos distúrbios autônomos mais comuns.<sup>2,3</sup> Estudos mostraram que a disfunção da bexiga tem grande importância nos parâmetros de qualidade de vida, institucionalização precoce e economia da saúde.<sup>4,5</sup> É particularmente importante observar que, ao contrário do distúrbio motor, a disfunção da bexiga por vezes não responde à levodopa, sugerindo que ela ocorre por meio de uma fisiopatologia complexa.<sup>6</sup> Isto porque a patologia da DP não está confinada à degeneração dos neurônios dopaminérgicos na substância negra e envolve outros locais do cérebro e outros sistemas neurotransmissores além do sistema dopaminérgico. Por esta razão, a terapia de adição é necessária para maximizar a qualidade de vida dos pacientes. Revisamos aqui a função da bexiga e o controle de pacientes com DP, com um conhecimento da relação cérebro-bexiga.

**Relação cérebro-bexiga****O circuito córtex frontal-gânglios da base normalmente suprime a micção**

O TUI consiste de dois componentes principais, a bexiga e a uretra. A bexiga possui receptores muscarínicos M2,3 abundantes e receptores beta 3 adrenérgicos.<sup>7</sup> A uretra possui receptores



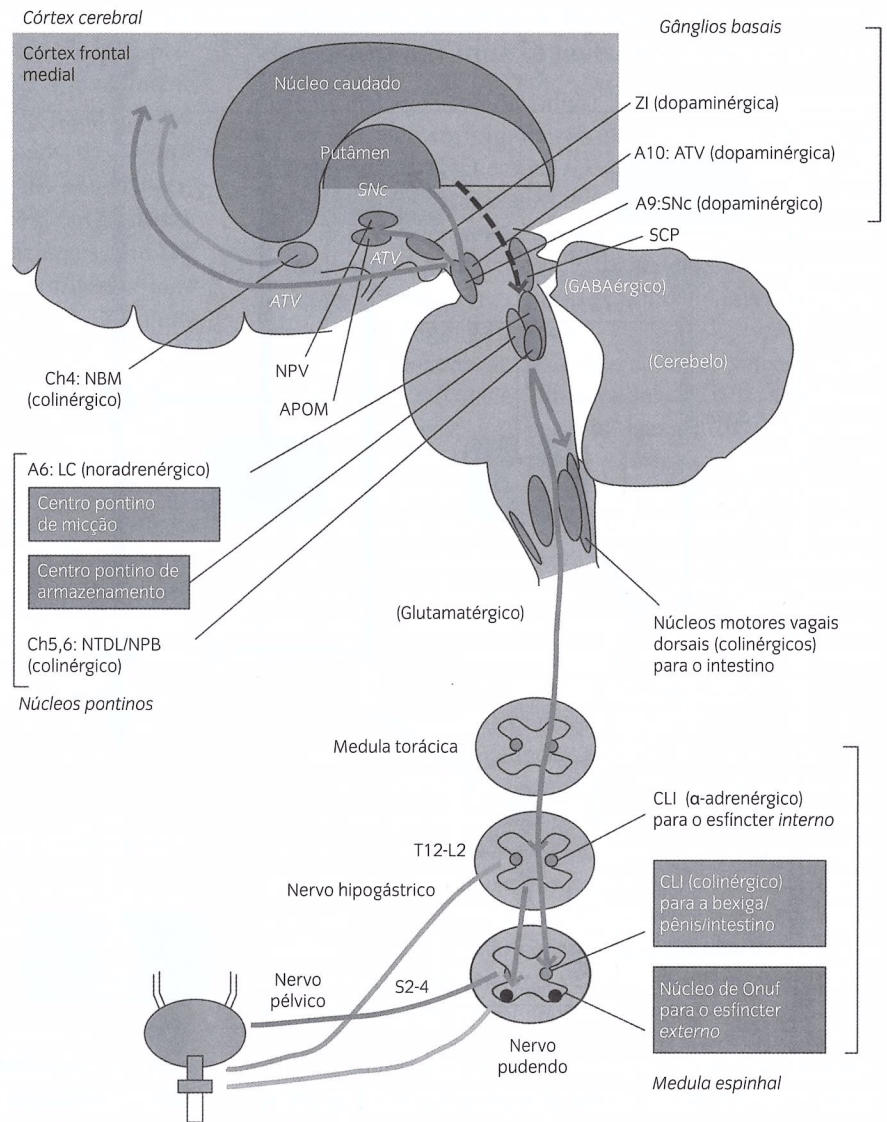


Fig. 1 Circuito neural relevante para a micção.

alfa-adrenérgicos 1A/D abundantes e receptores nicotínicos (somáticos) (Fig. 1). O TUI realiza o armazenamento e esvaziamento da urina, que requerem um neuroeixo intacto, que envolve quase todas as partes do sistema nervoso.<sup>8</sup> Isto contrasta com a hipotensão postural, que surge como resultado de lesões abaixo do centro de circulação medular em seres humanos.<sup>9</sup>

O armazenamento normal depende não apenas do reflexo autônomo sacral,<sup>7,10</sup> mas também do cérebro, particularmente o centro pontino de armazenamento<sup>11,12</sup>. O centro pontino de armazenamento está localizado ventrolateralmente ao CPM. A função de armazenamento também é facilitada pelo hipotálamo, cerebelo, gânglios da base e córtex frontal, conforme mostrado por neuroimagem funcional em seres humanos.<sup>13</sup> A micção normal depende do reflexo espino-bulbo-espinhal autônomo, que envolve particularmente a SCP no mesencéfalo<sup>14-17</sup> e o CPM.<sup>7,11</sup> Acredita-se que a SCP seja o centro de mudança de armazenamento para micção. O CPM está localizado no loco cerúleo ou adjacente a ele.<sup>18-20</sup> O CPM projeta fibras descendentes es-

pinhais (contendo glutamato) para o núcleo pré-ganglionar sacral da bexiga.<sup>21</sup> O CPM também projeta fibras (contendo GABA e glicina) para o núcleo motor uretral sacral (núcleo do Onuf).<sup>22</sup> Acredita-se que o mecanismo de mudança na SCP seja regulado pelas estruturas cerebrais superiores; por exemplo, o hipotálamo e o córtex pré-frontal, alguns dos quais se sobrepõem à área facilitadora de armazenamento.<sup>13,23</sup> A HD é a principal causa de urgência/frequência e incontinência urinárias. Nas lesões acima do tronco encefálico, o arco reflexo da micção está intacto, onde a HD é considerada um reflexo miccional exagerado.<sup>24-26</sup> O reflexo miccional exagerado também pode ser causado pela facilitação das vias glutamatérgicas e dopaminérgicas D2.<sup>27</sup>

### O circuito córtex frontal-gânglios da base alterado leva a HD na DP

Acredita-se que o efeito resultante dos gânglios da base na micção seja inibitório (Fig. 2).<sup>7,29-31</sup> A neuroimagem





Homens com mais de 60 anos de idade podem apresentar obstrução da saída da bexiga como resultado de hiperplasia prostática. As mulheres podem apresentar incontinência urinária de esforço. “HD idiopática”<sup>10</sup> pode ocorrer em homens e mulheres com mais de 65 anos, devido em parte a isquemia cerebral latente.<sup>58</sup> Alguns dos estudos foram publicados antes que o diagnóstico de MAS fosse reconhecido.<sup>59</sup> Em estudos recentes de pacientes com DP que foram diagnosticados de acordo com critérios modernos,<sup>5,60-62</sup> foi observado que a prevalência de STUI era de 27–63,9% usando questionários validados,<sup>60-62</sup> ou 53% em homens e 63% em mulheres usando um questionário não validado que inclui uma categoria de incontinência urinária,<sup>5</sup> com todos esses valores sendo significativamente mais altos do que as taxas de incidência nos controles saudáveis. A maioria dos pacientes apresentou início de disfunção da bexiga após o surgimento de distúrbio motor. Foram demonstradas correlações entre disfunção da bexiga em pacientes com DP e incapacidade neurológica,<sup>60</sup> e disfunção da bexiga e estágio da doença,<sup>5</sup> ambos sugerindo uma relação entre degeneração dopaminérgica e STUI. No entanto, Campos-Sousa *et al.* não observaram tal correlação.<sup>62</sup>

### **Bexiga hiperativa é o principal sintoma na DP**

Os STUI são divididos principalmente em dois: sintomas de armazenamento e sintomas de esvaziamento. Os sintomas de armazenamento são os tipos mais comuns de STUI na DP. Os sintomas de armazenamento incluem noctúria (frequência urinária noturna), que é o sintoma mais prevalente relatado por pacientes com DP (>60%).<sup>5,60-62</sup> Os pacientes também se queixam de urgência urinária (33-54%) e frequência diurna (16-36%). Incontinência urinária esteve presente em 26% dos pacientes do sexo masculino e 28% dos pacientes do sexo feminino com DP.

### **Embora o volume residual pós-miccional seja mínimo, alguns pacientes com DP se queixam de dificuldade de esvaziamento**

Embora menos comuns do que os sintomas de armazenamento, os sintomas de esvaziamento também ocorrem em pacientes com DP. No estudo de Sakakibara *et al.*, pacientes com DP apresentaram taxas significativamente mais altas de demora para iniciar a micção (apenas 44% dos homens), jato fraco/prolongado (apenas 70% dos homens) e esforço miccional (apenas 28% das mulheres) em comparação com o grupo controle.<sup>5</sup> Araki *et al.* observaram uma correlação entre sintomas de esvaziamento e estágio da doença.<sup>63</sup> Entretanto, apesar dos sintomas de esvaziamento, os pacientes com DP apresentam baixo volume residual pós-miccional.<sup>5</sup>

### **Urodinamicamente, a hiperatividade detrusora e fraqueza leve são comuns na DP**

As anormalidades urodinâmicas na fase de armazenamento na DP incluem diminuição da capacidade da bexiga juntamente com HD em 45–93%<sup>64-69</sup> dos pacientes, o que se correlaciona bem com o questionário,<sup>69</sup> e relaxamento do esfíncter externo não inibido em 33%<sup>53</sup> dos pacientes. Portanto, a HD pode ser o principal fator contribuinte para a bexiga hiperativa na DP. Existe também uma correlação entre HD e estágio da doença.<sup>64</sup>

A análise pressão-fluxo da fase de esvaziamento na DP mostrou fraca atividade detrusora durante o esvaziamento (40% dos homens; 66% das mulheres).<sup>65</sup> Existe uma correlação entre um detrusor fraco e estágio da doença.<sup>64</sup> Um subgrupo de pacientes com DP apresentou HD durante o armazenamento, mas fraca atividade detrusora no esvaziamento. Foi recentemente estimado que essa combinação ocorre em 18% dos pacientes com DP.<sup>70</sup> Alguns estudos mais antigos descreveram dissinergia do detrusor-esfíncter externo ou pseudo-dissinergia na DP e esses achados foram atribuídos à DP por analogia com bradicinesia dos membros. Entretanto, em nossos pacientes com DP, a dissinergia do detrusor-esfíncter externo foi rara.<sup>65</sup> Em contrapartida, uma análise da pressão-fluxo na DP revelou que metade dos pacientes com DP apresentava obstrução uretral leve.<sup>65</sup> Foi relatado que pacientes com DP apresentam alta pressão uretral em repouso,<sup>71</sup> provavelmente como resultado da medicação; ou seja, a levodopa e seus metabólitos, tal como norepinefrina.<sup>71</sup> Independentemente dos sintomas de esvaziamento na DP, o volume médio residual pós-miccional na DP foi pequeno, 18 mL.<sup>65</sup>

### **A função da bexiga pode diferenciar DP de AMS**

No diagnóstico diferencial de DP e AMS do tipo parkinsoniano, grandes volumes residuais pós-miccionais, colo da bexiga aberto e alteração neurogênica nos potenciais das unidades motoras esfíncterianas são comuns na AMS,<sup>65,72</sup> enquanto raramente são observados na DP clinicamente típica.<sup>73</sup> Entretanto, evidência recente sugere que a DP com demência, ou a demência com corpos de Lewy,<sup>74</sup> pode apresentar grandes volumes residuais pós-miccionais e alteração neurogênica nos potenciais das unidades motoras esfíncterianas,<sup>75</sup> simulando assim a AMS.

### **A ressecção transuretral da próstata não é evitada na DP**

Vários estudos mostraram que a maioria dos homens com DP submetidos a TURP devido a hiperplasia prostática benigna foram bem-sucedidos em até 70% dos casos e permaneceram continentais 1 ano após a cirurgia,<sup>76</sup> embora a TURP possa levar à incontinência urinária como resultado



da hiperatividade detrusora. Portanto, a DP não deve mais ser considerada uma contraindicação para TURP, desde que as investigações pré-operatórias, incluindo avaliação urodinâmica, indiquem obstrução típica da saída da bexiga.<sup>77</sup> Isso contrasta claramente com a AMS que, inevitavelmente, leva à retenção urinária; portanto, na AMS, a TURP deve ser evitada, exceto em indicações particulares.

### **A função da bexiga na DP se correlaciona com outras características clínicas**

É relatado que a disfunção da bexiga na DP se compara a outras disfunções autônomas,<sup>78</sup> desnervação cardíaca por cintilografia com metaiodobenzilguanidina<sup>79</sup> e queda.<sup>80</sup>

### **Tratamento da disfunção da bexiga na DP**

#### **Vários efeitos das medicações dopaminérgicas: Melhora ou agravamento**

É possível que a levodopa e outra medicação antiparkinsoniana possam afetar a função da bexiga na DP. Aranda *et al.* estudaram os efeitos de 3-8 mg de apomorfina injetável na função de armazenamento em dois pacientes com DP primária e observaram que a capacidade da bexiga aumentava.<sup>81</sup> Eles administraram levodopa por via oral a um dos pacientes e observaram que a capacidade da bexiga aumentava. Comparamos a frequência de disfunção da bexiga na DP primária e na DP com levodopa. Nesse estudo, os STUI foram menos frequentes do que no grupo tratado.<sup>68</sup> Em outro estudo, após 3 meses de tratamento com levodopa, os parâmetros urodinâmicos de armazenamento apresentaram leve melhora na DP primária.<sup>82</sup>

Em contrapartida, nos pacientes tratados, estudos relativos ao efeito das medicações dopaminérgicas na micção produziram resultados conflitantes. Com relação à bexiga hiperativa, alguns relatos mostraram um efeito facilitador das medicações dopaminérgicas no armazenamento.<sup>5</sup> Em contrapartida, Kuno *et al.* mostraram que uma mudança da medicação bromocriptina (agonista D2 seletivo) para pergolida (agonista D1<2) diminuiu a noctúria,<sup>83</sup> e Yamamoto descreveu melhora da HD com pergolida.<sup>84</sup> Benson *et al.* ministraram 2000 mg de levodopa a dois pacientes com DP de longa duração e observaram aumento da capacidade da bexiga nos dois pacientes.<sup>85</sup> Após a descontinuação da levodopa, a capacidade da bexiga aumentou ainda mais em um dos pacientes, mas diminuiu no outro. Outros relatos mostraram um efeito facilitador das medicações dopaminérgicas no esvaziamento.<sup>86</sup> Fitzmaurice *et al.* descreveram que, na DP avançada com o fenômeno *on-off*, a HD piorou com levodopa em alguns pacientes e diminuiu em outros.<sup>67</sup> Winge *et al.* observaram que o efeito na micção do tratamento com medicações dopaminérgicas na DP era imprevisível.<sup>87</sup> Estudos recentes mostraram que no início

da DP, uma dose única de levodopa exacerba a HD na fase de enchimento.<sup>88</sup> Em contrapartida, na DP avançada com fenômeno *on-off*, uma dose única de levodopa ou exacerbou<sup>6</sup> ou melhorou a função de armazenamento da bexiga.<sup>89</sup> O efeito na função de esvaziamento foi inverso naquele estudo; por exemplo, a eficiência de esvaziamento melhorou.<sup>6</sup> Bromocriptina, um agonista D2 seletivo, também exacerbou a função de armazenamento na DP.<sup>90</sup> Ainda não sabemos as razões exatas para a discrepância.

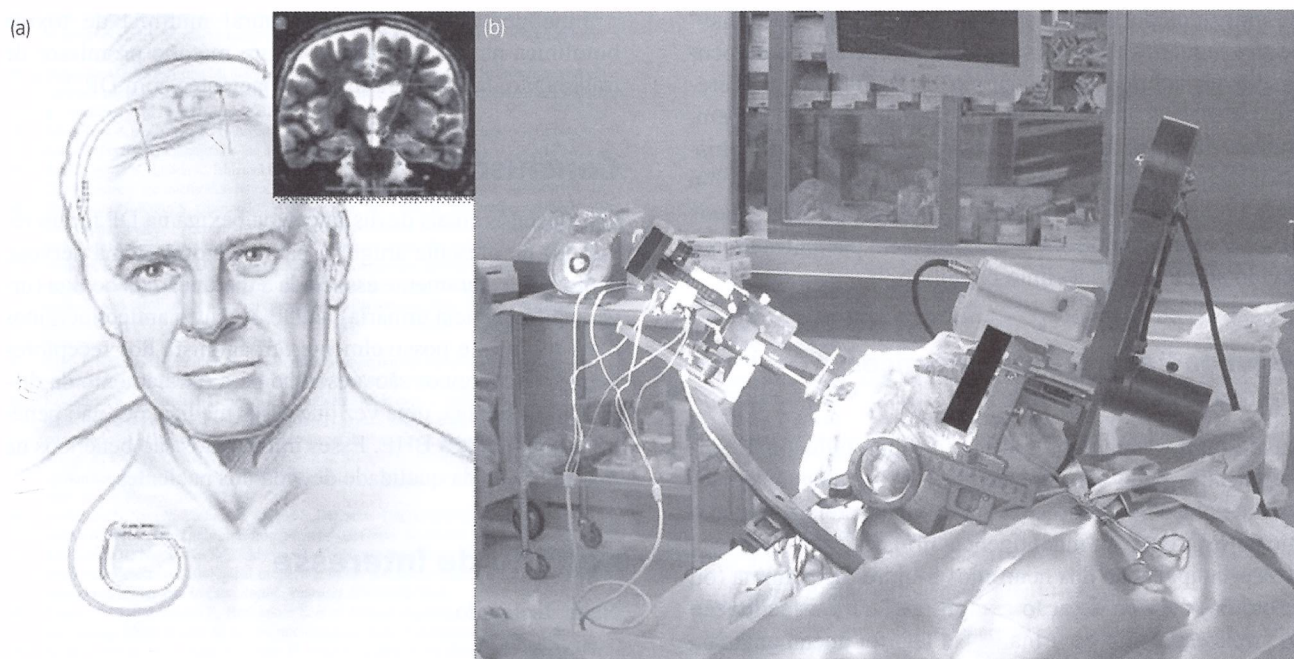
Existem vários fatores subjacentes ao comportamento complexo da bexiga em pacientes tratados com DP.<sup>91</sup> Os receptores pós-sinápticos de dopamina D1 (excitatórios) e D2 (inibitórios) apresentam uma afinidade milimolar pela dopamina, enquanto os autoreceptores dendríticos D2 (inibitórios) apresentam uma afinidade picomolar pela dopamina.<sup>92</sup> Portanto, a levodopa poderia estimular primeiramente os autoreceptores D2 dendríticos, que podem suprimir as células dopaminérgicas e facilitar o reflexo miccional. Em casos de DP sob tratamento prolongado com levodopa, os receptores de dopamina são regulados negativamente, podendo ocorrer hipersensibilidade potencial.<sup>93</sup> O grupo de células dopaminérgicas A11 se localiza no hipotálamo dorsal-posterior, que é afetado em saguis com parkinsonismo induzido por 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina.<sup>94</sup> Este grupo de células deriva da única fonte de dopamina espinhal,<sup>95</sup> que também pode estar envolvida na geração de hiperatividade da bexiga.<sup>96</sup> Os receptores D1 e D2 periféricos da dopamina também estão presentes na bexiga,<sup>97</sup> embora seu papel exato não tenha sido esclarecido. Além disso, em animais experimentais, uma dose única alta de apomorfina exacerbou a bexiga de ratos, a seguir, melhorou a bexiga com uma dose baixa (efeito bifásico).<sup>98</sup>

#### **Primeira linha: Medicações colinérgicas usadas com cautela na função cognitiva**

Os anticolinérgicos (antagonistas do receptor muscarínico da acetilcolina)<sup>99</sup> são geralmente usados como tratamento de primeira linha na BH. Entretanto, é importante pesar os benefícios terapêuticos dessas medicações com seus potenciais efeitos adversos. Quando a dose da medicação é aumentada, pode ocorrer um volume residual pós-miccional. Boca seca e constipação são comuns.<sup>100</sup>

Os eventos adversos cognitivos causados pelos anticolinérgicos são preocupantes, particularmente no idoso. Dados anteriores sugeriram que um anticolinérgico de ação central, triexifenidil (para melhorar a DP), exacerbou a função cognitiva em animais experimentais e seres humanos. O mesmo foi relatado com atropina (antes de endoscopia/cirurgia) e escopolamina (hioscina; para cólica ou cinetose). Embora a oxibutinina tenha sido desenvolvida como medicação de ação periférica, pesquisa recente sugere que ela causa alguns efeitos adversos na função cognitiva na DP com função da bexiga.<sup>101</sup> Os fatores subjacentes dos efeitos cognitivos dessas medicações





**Fig. 3** Estimulação profunda do cérebro. (a) Esquema de estimulação do NST por um gerador de pulso implantado. Uma ilustração mostra a conexão dos eletrodos do gerador de pulso, não o local exato do NST. A figura superior direita mostra o local exato dos eletrodos no NST. (b) Inserção dos eletrodos no núcleo-alvo (NST; cortesia do Professor Nagao de Neurocirurgia, Centro Médico Sakura, Universidade Toho, Sakura, Japão).

incluem: (i) afinidade pelo receptor muscarínico central, por exemplo, alta seletividade pelo receptor M1; e (ii) fácil penetração da BHE; por exemplo, alta solubilidade lipídica (coeficiente de partição água vs óleo [LogP] <3), número de elos de hidrogênio <8); carga neutra ou baixo grau de ionização (área de superfície polar <90Å); e menor volume (número de elos rotativos <5) e moléculas de menor tamanho (<450Da).<sup>102,103</sup> Com relação à afinidade pelo receptor muscarínico central, a maioria dos anticolinérgicos é de bloqueadores muscarínicos não seletivos. A exceção é a darifenacina, que é um antagonista seletivo do receptor M3 (em fabricação). Com relação à penetração da BHE, a maioria dos anticolinérgicos tem tamanho molecular entre 300-400 Da. Entretanto, entre eles, a oxibutinina é capaz de penetrar prontamente o sistema nervoso central, uma vez que possui alta lipofilicidade e neutralidade. Outros anticolinérgicos apresentam lipofilicidade ou neutralidade menos acentuada. Tróspio, uma amina quaternária, possui uma polaridade particularmente alta.

Em pacientes idosos com bexiga hiperativa e demência (DP com demência/demência com corpos de Lewy),<sup>75</sup> o tratamento da demência e da bexiga é uma questão controversa. No entanto, sabe-se que, quando as medicações colinérgicas (donepezil, rivastigmina, etc.) penetram a BHE, acredita-se que os agentes colinérgicos dentro do cérebro melhoram a função de armazenamento da bexiga.<sup>104,105</sup> Embora com extrema cautela, pacientes com bexiga hiperativa e demência podem ser controlados com uma combinação de agente colinérgico de ação central e agente anticolinérgico de ação periférica.<sup>106,107</sup> Esse tratamento requer estreita observação dos pacientes com a ajuda de cuidadores.

Apenas recentemente, mirabegron, um agonista seletivo do receptor beta-3 adrenérgico, foi disponibilizado para tratamento da BH.<sup>108,109</sup> Mirabegron age nos receptores beta-3 adrenérgicos que, indiretamente, se relacionam com os receptores M2 colinérgicos, porém nenhum efeito adverso cognitivo foi relatado até o momento. Os inibidores da fosfodiesterase-5 foram originalmente desenvolvidos para tratar a disfunção erétil masculina, por meio da inibição da degradação do óxido nítrico neuronal/não neuronal (um potente dilatador do músculo liso) nos vasos cavernosos. Os inibidores da fosfodiesterase-5 são considerados úteis no tratamento da disfunção sexual feminina, bem como na BH.<sup>108,110</sup> No futuro, espera-se que essas medicações sejam eficazes para a BH em pacientes com DP.

O núcleo pedunculopontino envia input colinérgico para os neurônios dopaminérgicos na SNc e núcleo subtalâmico, desempenhando um papel significativo no estabelecimento e/ou modulação do padrão de ativação dos neurônios nigroestriais.<sup>111</sup> Acredita-se que os receptores nicotínicos possuam ação de potencialização, enquanto os receptores muscarínicos M2/4 exercem ação inibitória.<sup>112,113</sup> Historicamente, no final dos anos 1800, a hiosciamina, um anticolinérgico clássico, foi prescrito para pacientes com DP por Charcot. Charcot, do Hospital Piti SalPetriere em Paris, redescobriu e denominou essa doença de “doença de Parkinson”, de acordo com James Parkinson em Londres. Desde então, os anticolinérgicos para DP (triexifenidil, etc.) têm sido amplamente usados para melhorar o distúrbio motor, particularmente para tremor intratável em repouso. Em contrapartida, os anticolinérgicos para DP podem causar parkinsonismo/discine-



sia induzidos por medicação em animais experimentais<sup>114</sup> e seres humanos,<sup>115</sup> presumivelmente dependendo da ocupância dos subtipos de receptores de acetilcolina no cérebro. Da mesma forma, os anticolinérgicos para BH podem, embora de forma extremamente rara, causar parkinsonismo induzido por medicação em animais experimentais<sup>116</sup> e seres humanos.<sup>116,117</sup> Da mesma forma, os anticolinérgicos para DP estão sendo contra-indicados em pacientes idosos devido ao potencial declínio cognitivo.<sup>118</sup>

## Segunda linha: Serotoninérgicos, desmopressina e outros

Quando um tratamento de primeira linha falha ou é contra-indicado, pode ser considerado um tratamento de segunda linha. O treinamento da bexiga é relatado como eficiente na DP com incontinência urinária.<sup>119</sup>

A principal ação dos neurônios 5-hidroxitriptamina (ou serotonina)-érgicos de ação central no TUI é a facilitação do armazenamento de urina.<sup>120</sup> Na DP, foi documentada a perda de células neuronais no núcleo da rafe.<sup>121</sup> Portanto, medicações serotoninérgicas, como duloxetine e milnacipran,<sup>122</sup> podem ser uma opção para o tratamento da bexiga hiperativa na DP. A poliúria noturna deve ser distinguida da bexiga hiperativa. Em pacientes com DP, pode ser observado um desequilíbrio entre a produção diurna e noturna de urina no decorrer da doença.<sup>123</sup> O tratamento com desmopressina mostrou ser eficaz na redução da noctúria na DP,<sup>124</sup> embora essa medicação requeira extrema cautela com intoxicação da água.

## Modalidades mais recentes: A estimulação profunda do cérebro melhora a bexiga na DP; a toxina botulínica é promissora em casos difíceis

O NST é considerado a área-chave na via indireta dos gânglios da base, que é dominante no estado parkinsoniano. A estimulação profunda do cérebro (EPC) no NST inibe muitas células dentro do NST, provavelmente como resultado do bloqueio de despolarização e liberação de GABA a partir da ativação dos terminais aferentes inibitórios (Fig. 3).<sup>125</sup> No NST, foram observadas ativações neuronais relacionadas ao ciclo miccional em gatos.<sup>28</sup> A EPC no NST provou exercer um efeito inibitório no reflexo miccional em animais<sup>28,40</sup> e em pacientes com DP.<sup>50,51,126-128</sup> A estimulação profunda do cérebro no NST também aumentou a capacidade da bexiga e facilitou as vias aferentes da bexiga no cérebro de pacientes com DP.<sup>50,51</sup> Em contrapartida, quando a estimulação profunda do cérebro diminui muito a capacidade da bexiga, pode levar à retenção urinária.<sup>129</sup> Existem alguns estudos mostrando que a estimulação percutânea do nervo tibial posterior<sup>130</sup> ou a estimulação magnética transcraniana<sup>131</sup> podem melhorar a bexiga hiperativa em pacientes com DP.

Finalmente, a injeção intramural múltipla de toxina botulínica na bexiga parece ser um método promissor de tratamento da HD intratável em pacientes com DP.<sup>132,133</sup>

## Conclusões

Os conceitos atuais de disfunção da bexiga na DP foram revisados no presente artigo. A patologia do sistema nervoso central está claramente associada à disfunção da bexiga (urgência/frequência urinária) na DP. Agentes anticolinérgicos mais recentes e possivelmente um agonista dos receptores beta-3 adrenérgicos são a escolha para o tratamento da disfunção da bexiga, uma vez que essas medicações não penetram facilmente a BHE. Esses tratamentos são benéficos na maximização da qualidade de vida dos pacientes.

## Conflito de interesse

Nada declarado.

## Referências

- Goldstein DS, Sewell L, Sharabi Y. Autonomic dysfunction in PD: a window to early detection? *J. Neurol. Sci.* 2011;310:118-22.
- Sakakibara R, Uchiyama T, Yamanishi T, Shirai K, Hattori T. Bladder and bowel dysfunction in Parkinson's disease. *J. Neural Transm.* 2008;115:443-60.
- Jain S. Multi-organ autonomic dysfunction in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2011;17:77-83.
- McGrother CW, Jagger C, Clarke M, Castleden CM. Handicaps associated with incontinence: implications for management. *J. Epidemiol. Commun. Health* 1990;44:246-8.
- Sakakibara R, Shinotoh H, Uchiyama T et al. Questionnaire-based assessment of pelvic organ dysfunction in Parkinson's disease. *Auton. Neurosci.* 2001;92:76-85.
- Uchiyama T, Sakakibara R, Hattori T, Yamanishi T. Short-term effect of a single levodopa dose on micturition disturbance in Parkinson's disease patients with the wearing-off phenomenon. *Mov. Disord.* 2003;18:573-8.
- de Groat WC. Integrative control of the lower urinary tract: preclinical perspective. *BJP* 2006;147:S25-S40.
- Sakakibara R, Fowler CJ. Brain disease (chapter 9). In: Fowler CJ (ed.). *Seminars in Clinical Neurology* (by World Federation of Neurology). *Neurologic Bladder, Bowel, and Sexual Function*. Elsevier, Boston, 2001;229-43.
- Sakakibara R, Mori M, Fukutake T, Kita K. Orthostatic hypotension in a case with multiple sclerosis. *Clin. Auton. Res.* 1997;7:163-5.
- Abrams P, Cardozo L, Fall M et al.; Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. The standardization of terminology of lower urinary tract function: report from the standardization sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol. Urodyn.* 2002;21:167-78.
- Blok BF, Holstege G. The central control of micturition and continence: implications for urology. *Br. J. Urol. Int.* 1999;83 (Suppl 2):1-6.
- Sakakibara R, Nakazawa K, Shiba K et al. Firing patterns of micturition-related neurons in the pontine storage centre in cats. *Auton. Neurosci.* 2002;99:24-30.
- Kavia RBC, Dasgupta R, Fowler CJ. Functional imaging and the central control of the bladder. *J. Comp. Neurol.* 2005;493:27-32.
- Sakakibara R, Hattori T, Yasuda K, Yamanishi T, Tojo M, Mori M. Micturition disturbance in Wernicke's encephalopathy. *Neurourol. Urodyn.* 1997;16:111-5.
- Matsuura S, Downie JW, Allen GV. Volume-evoked micturition reflex is mediated by the ventrolateral periaqueductal gray in anesthetized rat. *Am. J. Physiol.* 1998;275:R2049-R2055.
- Liu Z, Sakakibara R, Nakazawa K et al. Micturition-related neuronal firing in the periaqueductal gray area in cats. *Neuroscience* 2004;126:1075-82.
- Yaguchi H, Soma H, Miyazaki Y et al. A case of acute urinary retention caused by periaqueductal grey lesion. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2004;75:1202-3.
- Betts CD, Kapoor R, Fowler CJ. Pontine pathology and voiding dysfunction. *Br. J. Urol.* 1992;70:100-2.
- Sakakibara R, Hattori T, Yasuda K, Yamanishi T. Micturition disturbance and pontine tegmental lesion: urodynamic and MRI analyses of the vascular cases. *J. Neurol. Sci.* 1996;141:105-10.
- Sasaki M. Role of Barrington's nucleus in micturition. *J. Comp. Neurol.* 2005;493:21-6.
- Matsumoto G, Hisamitsu T, De Groat WC. Role of glutamate and NMDA receptors in the descending limb of the spinobulbospinal micturition reflex pathway of the rat. *Neurosci. Lett.* 1995;183:58-61.
- Blok BF, de Weerd H, Holstege G. The pontine micturition center projects to sacral cord GABA immunoreactive neurons in the cat. *Neurosci. Lett.* 1997;233:109-12.
- Fowler CJ. Integrated control of lower urinary tract: clinical perspective. *BJP* 2006;147:S14-S24.
- Steers WD. Pathophysiology of overactive and urge urinary incontinence. *Rev. Urol.* 2002;4 (Suppl 4):S7-S18.
- Andersson KE. Mechanisms of disease: central nervous system involvement in overactive bladder syndrome. *Nat. Clin. Pract. Urol.* 2004;1:103-8.