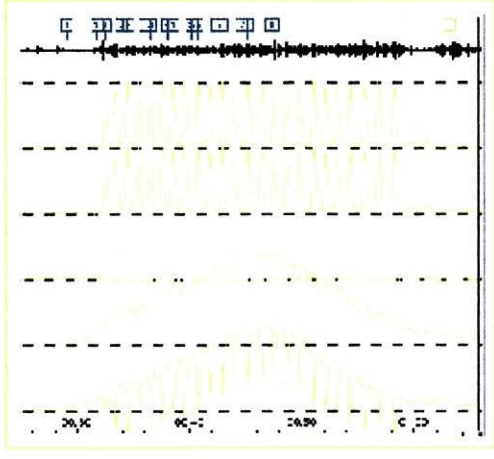
Maria João Novais de Sousa Andrade



Alterações vésico-esfincterianas na polineuropatia amiloidótica familiar

Porto
2001

Dissertação de candidatura ao grau de Doutor, apresentada ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, sob a orientação da Prof.ª Doutora Paula Coutinho e coorientação do Prof. Doutor Lopes Lima.

Índice

Prólogo 1

Primeira Parte 2

1. Polineuropatia amiloidótica familiar 3

História 3
Clínica 3
Neuropatologia 4
Genética e bioquímica 5
Epidemiologia 6
PAF e alterações reno-vesicais 6
Bibliografia 9

2. Anatomia funcional vésico-esfincteriana 12

Anatomia da bexiga 12
Junção uretero-vesical 14
Colo e uretra 15
Músculo liso 16
Esfíncter estriado 17
Actividade esfincteriana uretral 19
Vascularização sub-mucosa 20
Epitelium 20
Glândulas 20
Soalho pélvico 20
Suporte uretral 22
Bibliografia 24

3. Centros e vias anatómicas do controlo vésico-esfincteriano 28

Centros corticais 28
Gânglios da base 29
Outras estruturas encefálicas 29
Vias medulares 30

Sistema nervoso autónomo 30
Simpático 30
Parassimpático 32
Gânglios pélvicos e terminações motoras 33
Neurotransmissores 34
Sistema nervoso somático 34
Vias sensitivas 35
Arcos reflexos miccionais 36
Neurofisiologia do tracto urinário inferior 38
Fase de repleção vesical 38
- Fase miccional 41
É possível urinar por aumento da pressão abdominal? 45
Bibliografia 46

4. Funcionamento vésico-esfincteriano nas polineuropatias 56

Polineuropatia amiloidótica familiar 56
Aspectos clínicos 57
Aspectos urodinâmicos 57
Polineuropatia diabética 58
- Aspectos clínicos 58
Aspectos urodinâmicos 59
- Aspectos imagiológicos 60
Pandisautonomia e disautonomia colinérgica 60
Síndrome de Guillain- Barré 61
Bibliografia 63

Segunda Parte 66

1. Objectivos do estudo 67

2. Doentes e Métodos 70

Doentes 70

Caracterização da amostra 70
Métodos 72
Exame Clínico 72
Estudo Urodinâmico 75
Estudo Ecográfico 79
Estudo Analítico 79
Análise Estatística 80
Bibliografia 82

3. Resultados 84

Dados clínicos 84

Idade de início 84
Tempo de evolução 84
Primeiro sintoma 85
Sintomas vesicais 86
Sintomas sexuais 88
Sintomas intestinais 89
Correlação entre os sintomas vesicais, sexuais e intestinais 89
Exame neuro-urológico 89
Carta miccional 91
Medida de independência funcional 92

Dados urodinâmicos 93

Fluxometria 93
Cistometria 98
Correlação da sensibilidade vesical e contracção do detrusor 102
Correlação entre contracção abdominal e actividade EMG na micção 102
Correlação entre contracção do detrusor e actividade EMG na micção 103
Correlação entre disúria e dissinergia vésico-esfincteriana 103
Perfilometria 103
Correlação entre transmissão das pressões abdominais e perda de urina 105
Correlação entre transmissão das pressões abdominais e incontinência 105
Correlação entre pressão máxima de encerramento e incontinência 106
Correlação entre comprimento funcional e incontinência 106

Dados ecográficos 106

Rim 106
Colo vesical 108
Correlação entre colo vesical aberto e incontinência 109
Correlação entre dificuldade em urinar e abertura do colo vesical 109
Correlação entre falência simpática e abertura do colo vesical 109
Flutuação do colo vesical 110
Espessura da parede vesical 110
Correlação entre disúria e espessamento vesical 111
Correlação entre dilatação uretral, espessamento vesical e compliance 111

Dados analíticos 111

Ureia e creatinina 111
Proteinúria 111
Estudo comparativo entre a primeira e a segunda carta miccional 112
Doentes assintomáticos do ponto de vista urinário 115

4. Discussão 116

A amostra 116
A metodologia 118
Os resultados 118
Dados clínicos 118
Dados urodinâmicos 122
Dados ecográficos 129
Dados analíticos 132
Estudo comparativo entre a primeira e a segunda carta miccional 133
Escalonamento do envolvimento autonómico e somático a nível vésico-esfincteriano . 134
Bibliografia 136

5. Conclusões 142

Agradecimentos 145

Anexos 148

Resumo 163

Entre 1990 e 1993, uma reorganização do Serviço de Fisiatria do Hospital de Santo António levou a que passasse a realizar semanalmente uma consulta de Fisiatria no Centro de Estudos de Paramiloidose. Apercebi-me então que quase todos os doentes apresentavam queixas vesicais para as quais não havia soluções, excepto as fraldas, gratuitamente distribuídas como se se tratasse de uma inevitabilidade. Nos Estados Unidos as embalagens dos artigos vendidos para a incontinência têm um aviso que aconselha os utilizadores a consultar o médico.

No início de 1992 fui encarregada pelo Dr Resende Barbosa de formar no Serviço a Unidade de Lesões Medulares. A obrigatoriedade assistencial de avaliar as alterações vésico-esfincterianas nestes doentes desenvolveu o meu gosto já latente por esta área. O domínio da urodinâmica abriu-me novas possibilidades de estudo das várias disfunções vésico-esfincterianas. Seguidamente, o contacto internacional permitiu-me ter a perspectiva que havia ainda em todos os campos largas áreas de investigação e de aperfeiçoamento assistencial.

Foi por essa época que um doente com PAF me pediu especificamente ajuda para tratar a incontinência. Encontrava-se na fase inicial da doença e a perda de urina era a alteração que mais o afectava. Baseada nos conhecimentos adquiridos no estudo e tratamento da disfunção vésico-esfincteriana secundária a lesão medular internei-o, estudei-o e tratei-o. Nunca mais o vi após a alta, porque faltou às consultas subsequentes. Meses depois encontrei-o casualmente e, preocupada, perguntei-lhe como estava. A incontinência tinha desaparecido, por isso não sentiu necessidade de me procurar.

Os dados iam-se assim juntando. Estava convencida de que a incontinência não era o destino obrigatório destes doentes, sobretudo se correctamente orientados desde o inicio. A PAF tinha ainda a particularidade de ser uma doença próxima, com grande tradição no Hospital, a partir do grande prestigio do seu primeiro investigador, o Dr Corino de Andrade, e do Serviço que ele fundou. Sem dúvida um campo de estudo desejado.

Fiz uma pesquisa acerca deste assunto e surpreendeu-me o vazio não só nacional como internacional. Estava feita a ponte entre a actividade assistencial e a investigação clínica. Este estudo tornava-se imperativo, com ou sem tese de doutoramento.

Primeira Parte

1- Polineuropatia amiloidótica familiar

História

Em 1939 Corino de Andrade observou pela primeira vez, na consulta de Neurologia do Hospital de Santo António, uma mulher de 37 anos residente na Póvoa do Varzim cujo quadro neurológico o fez pensar que estava perante uma entidade clínica até aí desconhecida. Esta foi a primeira observação de um doente com polineuropatia amiloidótica familiar (PAF). Ao fim de 13 anos de estudo e 74 doentes observados, publicou em 1952 na revista Brain "uma forma peculiar de polineuropatia"[1]. Segundo relata, *a doença começa habitualmente de forma insidiosa na segunda ou terceira décadas de vida, atingindo vários membros da mesma família, com sobrevida média de 7 a 10 anos. A morte ocorre por caquexia, infecções intercorrentes ou colapso cardiovascular. A doença caracteriza-se pelos seguintes sintomas: (1) deterioração progressiva do estado geral; (2) alterações gastro-intestinais; (3) impotência prematura; (4) envolvimento dos nervos periféricos de predomínio nas extremidades inferiores, com diminuição da sensibilidade, começando pela sensibilidade térmica e dolorosa, parésia e amiotrofia, diminuição ou abolição dos reflexos osteo-tendinosos, perturbações esfincterianas e lesões tróficas (atrofia da epiderme e ulcerações).*

Clínica

A PAF atinge sobretudo adultos jovens. A idade média de aparecimento é de 31 anos no homem e 33 anos na mulher[2]. As idades extremas de início da doença (17 a 78 anos) são muito mais afastadas do que se pensava inicialmente[3]. Hoje são bem conhecidas as formas de início tardio, com aparecimento após os 52 anos[3,4,5]. Tanto os sintomas inaugurais como o quadro clínico são idênticos à forma clássica, mas a doença parece desenvolver-se de modo mais benigno. Chegou a pôr-se a hipótese de esta forma tardia ser expressão de outra mutação genética, mas até agora, em todos os casos estudados, foi encontrada a mesma mutação (TTR met30)[6,7].

A PAF é uma neuropatia mista que afecta sucessivamente as fibras autonómicas e sensitivas e, mais tarde, as motoras[8,9,10]. Caracteriza-se, numa primeira fase, por perda progressiva e ascendente da sensibilidade termo-álgica e disfunção autonómica com preservação da sensibilidade táctil e postural. Mais tarde surgem atrofia e fraqueza muscular progressivas. O atingimento começa nos membros inferiores estendendo-se depois aos superiores, sendo frequente o envolvimento dos nervos cranianos[2,11]. As manifestações da neuropatia autonómica são precoces e dão muitas vezes origem aos sintomas inaugurais tais como perturbações gastrointestinais, impotência, alterações da micção, hipotensão ortostática e anidrose[12,13,14].

A perda de peso é um dos sintomas iniciais surgindo mesmo antes da perda do apetite e das alterações digestivas[12,15].

Em qualquer altura do desenvolvimento da doença poderão surgir ainda outras manisfestações tais como depósitos amiloides no vítreo, piúria e alterações renais traduzidas por proteinúria, sindrome nefrótico e insuficiência renal[12,16]

Segundo dados fornecidos pelo Centro de Estudos de Paramiloidose, a sobrevida média é de 11 anos nas mulheres e 10 anos nos homens, o que está de acordo com dados previamente publicados[9] (sobrevida de 10.8 anos com extremos de 3 e 26 anos). Na maior parte dos casos o registo da causa de morte é inespecífico, não havendo portanto estudos percentuais dessa causa[17].

Neuropatologia

As características histopatológicas da neuropatia amiloidótica familiar são a perda selectiva das pequenas fibras mielinizadas e amielínicas por degenerescência axonal e a presença de depósitos de substância amiloide no endonervo[18,19]. O padrão de perda selectiva das pequenas fibras amielinizadas é quase sempre encontrado, sendo frequente nas fases precoces da PAF[18]. De facto, a PAF tipo I começa a nível distal, envolvendo de início predominantemente as fibras de pequeno calibre (amielínicas e pouco mielinizadas)[10,12,20] responsáveis pela regulação autonómica e pela condução da sensibilidade termoálgica.

Em 1980 foi publicado um estudo histopatológico efectuado em 11 autópsias de indivíduos com PAF[21]. A morte ocorrera em média 13 anos após o início da doença (4-26). A causa imediata de morte foi infecção urinária em cinco doentes, septicemia na sequência de infecções de úlceras em três e broncopneumonia em dois. Num caso a morte não foi relacionada com a polineuropatia. Neste estudo foi demonstrado um padrão básico de alterações caracterizado por infiltração generalizada de substância amiloide nos gânglios raquidianos, nervos periféricos e parede dos pequenos vasos, em, praticamente todo o organismo, combinada com uma deposição irregular de amiloide à volta das fibras do músculo liso e da membrana basal das glândulas exócrinas. Nos gânglios nervosos da cadeia ganglionar simpática observaram-se abundantes depósitos de amiloide no seu estroma, entre os neurónios residuais. Os troncos nervosos do simpático apresentavam extensos depósitos de amiloide no endonervo, assim como uma quase completa perda de fibras nervosas. O nervo vago apresentava também alterações degenerativas marcadas com perda de fibras nervosas e deposição intensa de amiloide. Os autores concluíram que havia um generalizado e grave envolvimento das estruturas periféricas do sistema nervoso autónomo - cadeia simpática vertebral, troncos simpáticos, nervo vago, plexos viscerais e gânglios mioentéricos. Este envolvimento simpático foi também encontrado numa análise morfométrica dos neurónios simpáticos pré-ganglionares nas colunas intermediolaterais a nível de D7 em quatro pacientes que

morreram de neuropatia amiloidótica onde se verificou uma redução neuronal da ordem dos 50 a 79%, em relação aos valores controlo[22].

Nas formas tardias da doença, mais raras, o padrão de deposição da substância amilóide parece ser diferente. Takahashi e col[23] efectuaram autópsias em três doentes com aparecimento tardio de PAF (num a doença manifestou-se por insuficiência cardíaca aos 54 anos e nos outros dois por alterações sensitivas nos membros inferiores aos 56 e 73 anos respectivamente). Verificaram que nestes indivíduos os depósitos de substância amiloide nos nervos periféricos, no sistema nervoso autónomo e nas raízes anteriores e posteriores eram modestos ou quase inexistentes. Em dois a infiltração amiloide era importante nos rins e na tiróide e ligeira no sistema cardiovascular. No outro doente a deposição de amiloide predominava na parede cardíaca, causando marcada hipertrofia. Deve-se no entanto salientar que já se podem encontrar alterações neurológicas significativas na ausência de depósitos de amiloide pelo que é difícil estabelecer uma correlação entre estes e as alterações estruturais dos nervos.

Infelizmente nestes estudos não há uma descrição específica do plexo sagrado, nem das paredes da bexiga. Nas sete autópsias realizadas por Andersson e col[24] em que foram analisados os órgãos génito-urinários, foi detectada moderada a abundante acumulação de amiloide nos vasos da parede da bexiga e em cinco casos a substância amiloide foi também encontrada nos nervos da bexiga. No tecido conjuntivo da submucosa não havia amiloide ou somente foram detectadas pequenas quantidades e apenas num caso são referidos abundantes depósitos. No detrusor encontraram leves a moderados depósitos de amiloide em alguns feixes musculares. Secções transversais destes feixes mostraram que pequenas quantidades de amiloide apareciam como finos anéis à volta de cada célula muscular. Quando os anéis de amiloide eram finos havia também alguma atrofia muscular. Nas áreas mais extensamente afectadas o músculo estava quase totalmente substituído por amiloide. Os ureteres só foram analisados num caso. Aí a substância amiloide foi encontrada adjacente ao músculo liso. Sinais de infecção foram apenas detectados em dois casos prefigurando quadros característicos de pielonefrite aguda. A membrana mucosa da bexiga mostrava sinais de inflamação num caso e alterações inflamatórias moderadas em dois casos. Focos ocasionais de bactérias foram encontrados nos túbulos em dois casos, nos túbulos colectores em dois casos, nos vasos sanguíneos num caso e nos glomérulos noutro caso.

Genética e Bioquímica

A PAF é uma doença genética de transmissão autossómica dominante. A mutação situa-se no cromossoma 18 e corresponde ao gene da transtirretina (TTR), anteriormente chamada pré-albumina. Como consequência da mutação nesse gene (troca da valina pela metionina na posição 30)[25], o organismo passa a fabricar uma TTR diferente, a TTR Met 30 que, já na idade adulta, se deposita sob a forma de substância amiloide

em quase todos os tecidos do organismo. Esta proteína anormal é sintetizada principalmente no fígado e secretada para o plasma[26], o que levou à utilização do transplante hepático como método terapêutico. No entanto pode haver síntese de TTR nos plexos coroideus[27] e na glandula pineal[28]. O olho[29] e o pancreas[30] são também locais de síntese de TTR. É pouco provável que a síntese extra-hepática de TTR seja responsável pelas manifestações sistémicas de amiloidose[26].

Epidemiologia

A PAF foi inicialmente descrita em Portugal[1], principal foco da doença, onde existem cerca de 500 famílias identificadas distribuídas predominantemente pelas zonas da Póvoa do Varzim, Vila do Conde, Esposende, Barcelos, Braga; Figueira da Foz e Serra da Estrela[9]. Tem também sido relatada noutros países, nomeadamente Suécia[31], Japão[32] e Espanha (Palma de Maiorca)[11].

Na história da descoberta da PAF tudo apontava para que a doença tivesse uma origem portuguesa. As Viagens de um Gene[33], livro publicado aquando o 1st International Symposium On Familial Amyloidotic Polyneuropathy And Other Transthyretin Disorders, indicava-se o possível caminho de um gene que um dia sofreu uma mutação. Efectivamente, pensava-se que a doença tivesse surgido como resultado de uma única mutação genética. A alta prevalência da paramiloidose na região da Póvoa do Varzim e alguns factos históricos sugeriam que a mutação genética original pudesse ter ocorrido ali, muitos séculos atrás. A partir de então a doença teria seguido a viagem dos pescadores ao longo da costa, desde Viana do Castelo até à Figueira da Foz e depois segundo ligações comerciais e agrícolas, ter-se-ía estendido ao interior nomeadamente a Barcelos, Braga e Serra da Estrela. Este gene mutante poderia ter chegado ao resto do mundo levado, por um lado pelas relações comerciais que Portugal mantinha com alguns países, e por outro pelos descobrimentos portugueses[33]. Nos últimos anos no entanto, a mesma mutação genética foi descrita como tendo várias origens. Alguns estudos revelaram que o gene da TTR Met 30 está associado com haplotipos diferentes no Japão[34], nos Estados Unidos[35] e na Europa[36].

PAF e alterações reno-vesicais

A neuropatia autonómica é um dos principais problemas da PAF[37], traduzindo-se em disfunção gastrointestinal, cardiovascular, génito-urinária e ocular (xeroftalmia). As manifestações gastrointestinais e sobretudo as cardiovasculares são aquelas que têm levado a um maior número de estudos, talvez por serem as mais exuberantes semiologicamente desde os estádios iniciais da doença. No maior artigo de revisão clínica

efectuado sobre a PAF[9] é referido que em 8,9 % dos homens o primeiro sintoma é a impotência e, curiosamente, não há referência a alterações vésico-esfincterianas como sintoma inicial. Num estudo efectuado no Japão[38] e publicado em 1987, os autores analisaram, através de autópsia, 11 casos de nefropatia em doentes com PAF. Verificaram que depósitos de substância amiloide glomerulares e intersticiais intensos podem levar a proteinúria maciça e falência renal, simultaneamente. Adicionalmente, verificaram que a pielonefrite é outro factor que influencia a função renal na PAF. Nos 11 casos estudados, 91% apresentavam pielonefrite aguda ou crónica[38].

Yamamura[39] realizou um outro estudo também no Japão que envolveu 20 autópsias e encontrou 12 casos (60%) de pielonefrite. Em nenhum destes estudos é referido até que ponto a existência de uma bexiga neurogénica poderia ter contribuído para o desenvolvimento das pielonefrites encontradas. Luísa Lobato[16] considera que as manifestações renais na PAF estão relacionadas com o envolvimento glomerular e vascular e não com a pielonefrite. É também referido que a associação do sexo feminino com a presença e com o mau prognóstico da nefropatia pode não estar relacionada com a maior susceptibilidade deste sexo às infecções do tracto urinário.

No estudo " Infections Complicating Liver Transplantation in FAP" [40], efectuado pela Unidade de Transplantes do Hospital Curry Cabral, é afirmado que as infecções pós-operatórias são ainda o problema mais sério, contribuindo para a morbilidade e mortalidade após o transplante hepático. A infecção é apontada como a primeira causa de morte após o transplante. Os autores referem que os doentes com mau estado de nutrição, com crescimento bacteriano intestinal e bexiga neurogénica têm maior risco de desenvolverem episódios infecciosos. Num outro estudo realizado em França em 26 doentes submetidos a transplante hepático[41] os autores verificaram que 50% apresentavam infecção urinária, levando à morte por sepsis um doente. Concluíram que o prognóstico é sobretudo influenciado por uma alta incidência de rejeições clínicas (46%) e de infecções (77%) e que as complicações infecciosas parecem estar ligadas ao estado geral pré-transplante e à severidade da PAF. Mesmo perante uma tão alta incidência de infecções urinárias não é abordado o problema da bexiga neurogénica.

No estudo efectuado pela Unidade de Transplantação e pelo Serviço de Nefrologia do Hospital Curry Cabral "Severe Renal Failure Complicating Liver Transplantation in Familial Amyloidotic Polyneuropathy"[42], os autores compararam a frequência e a relevância da insuficiência renal em dois grupos de doentes submetidos a transplante hepático. No Grupo I (14 doentes), na altura do transplante todos apresentavam atingimento autonómico com sintomas gastrointestinais e impotência no homem. A creatinina sérica era normal em todos, sete sofriam de retenção urinária e cinco proteinúria de intensidade média. No período pós-transplante, cinco desenvolveram insuficiência renal, necessitando de hemodiálise permanente. Não houve, em nenhum caso, evidência de toxicidade à ciclosporina, sepsis ou toxicidade renal aguda. Na última observação, três doentes estavam em hemodiálise, três tinham morrido e oito sofriam de uma diminuição da função renal. No grupo II (8 doentes com patologia hepática), nenhum apresentava insuficiência renal pré-transplante nem a desenvolveu posteriormente.

Concluíram que a insuficiência renal com rápida deterioração da função renal é a complicação mais grave nos transplantes hepáticos dos doentes com PAF, particularmente nos que sofriam de uma doença prolongada e que a correcta avaliação prévia do envolvimento renal é mandatória. Também neste estudo não foram referidos os cuidados necessários a ter com as bexigas neurogénicas para evitar complicações.

É curioso que, nos critérios de selecção de pacientes para o transplante hepático, alguns centros consideram a bexiga neurogénica atónica como factor de risco[43], mas na maioria dos casos não há um estudo prévio da bexiga. Um outro facto que chama a atenção é que, nos múltiplos trabalhos apresentados no terceiro Simpósio Internacional sobre a PAF, em Lisboa, no ano de 1995, somente num deles, efectuado na Suécia, há referência às algaliações intermitentes, por passarem neste caso a ser dispensáveis devido à melhoria da disfunção urinária observada pós-transplante[44].

A revisão da literatura disponível sugere algum desconhecimento das possibilidades de diagnóstico e tratamento das bexigas neurogénicas, sendo esta alteração ainda encarada como uma alteração para a qual quase nada há a fazer.

Este facto assume ainda maior importância quando sabemos que, pelos registos mundiais de transplantes hepáticos na PAF, a mortalidade ocorre em 21% dos casos, sobretudo nos primeiros seis meses após a cirurgia e que as principais causas de morte são problemas cárdio-circulatórios e infeciosos[45].

Bibliografia:

1. **Andrade C:** A peculiar form of peripheral neuropathy. Brain 75:408-427, 1952

2. **Santos M, Castro L, Rio E, Coutinho P:** Cranial nerve involvements in type I (TTR Met 30) familial amyloidotic polyneuropathy. Arquivos de Medicina 3 (Suppl): 275-278,1990

3. **Coelho T, Sousa A, Lourenço E, Ramalheira J:** A study of 159 Portuguese patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) whose parents were both unaffected. J Med Genet 31: 293-299,1994.

4. **Barros J, Coelho T, Lobato L, Sousa A:** Unusual phenotypic variability within the same family: variable penetrance and variable clinic expression. Neuromusc Disord 6 (Suppl 1): S39, 1996

5. **Ribeiro I, Coutinho P:** Late-onset forms of familial amyloidotic polyneuropathy (Portuguese Type): A Reappraisal. *In* Isobe T, Araki S, Uchino F, Kito S, Tsubura E (eds): Amyloid and Amyloidosis. New York, Plenum Press, 1988, pp 435-439

6. **Saraiva MJ, Costa PP, Goodman DS:** Genetic expression of a transthyretin mutation in typical and late-onset Portuguese families with familial amyloidotic polyneuropathy. Neurology 36: 1413-1417, 1986

7. **Sequeiros J, Saraiva MJ:** Onset in the seventh decade and lack of symptoms in heterozygotes for the TTR Met30 mutation in hereditary amyloid neuropathy- type I (Portuguese, Andrade). Am J Med Genet 27: 345-357, 1987

8. **Coutinho P, Barbosa AR:** Aspectos neurológicos da PAF. Boletim do Hospital 1:27-34, 1976

9. **Coutinho P. Silva AM, Lima JL, Barbosa AR:** Forty years of experience with type I amyloid neuropathy. Review of 483 cases. *In* Glenner GG, Costa PP, Freitas AF (eds): Amyloide and Amyloidosis. Amsterdam, Excerpta Medica, 1980, pp 88-98

10. **Thomas PK, Araki S, Coutinho P, Harding AE, Herbet J, Sales Luís ML, Novis S, Staunton H:** The Clinical Classification of Hereditary Amyloid Polyneuropathies. In Costa PP, Freitas AF, Saraiva MJM (eds): Familial Amyloidotic Polyneuropathy and Other Transtheretin Related Disorders. Porto, Arquivos de Medicina, 1990, pp 261-262

11. **Munar-Qués M, Costa PP, Saraiva MJM:** Cranial neuropathy in the majorcan focus of familial amyloidotic polyneuropathy type I. Arquivos de Medicina 3 (Suppl): 279-282, 1990

12. **Guimarães A, Pinheiro AV, Leite I:** Sural nerve biopsy in familial amyloidotic polyneuropathy: a morphological and morphometric polyneuropathy. *In* Takashi et al (eds): Amyloide and Amyloidosis. New York, Plenum Press, 1988, pp 493- 498,

13. **Soares JD, Alves M, Sales Luís ML, et al:** Autonomic function in familial amyloidotic polyneuropathy and relatives. Arquivos de Medicina 3 (suppl): 271-274, 1990

14. **Freitas AF, Maciel L:** Manifestações cardiovasculares na polineuropatia amiloidótica familiar. Boletim do Hospital Geral de Santo António 3:89-96, 1988

15. **Leite I, Correia M, Nunes B, et al:** The loss of weight in type I familial amyloidotic polyneuropathy. A preliminary study. Arquivos de Medicina 3 (Suppl): 341-344,1990

16. **Lobato L, Guimarães SM, Beirão I, Silva M, Coelho T, Barros J, Guimarães S, Sequeiros J, Sousa A:** Epidemiology of renal disease in the main focus of familial amyloid polyneuropathy type in Portugal. In Kyle RA, Gertz MA (eds): The proceedings of the VIIIth

International Symposium on Amyloidosis. Amyloid and Amyloidosis. Rochester, Minnesota, USA, 1998,pp 270-272,

17. **Sousa A, Coelho T, Morgado R, Coutinho P:** Stastitical Analysis of Factors Which May Influence the Duration of Familial Amyloidotic Polyneuropathy Type I. In Costa PP, Freitas AF, Saraiva MJM (eds): Familial Amyloidotic Polyneuropathy and Other Transtheretin Related Disorders. Porto, Arquivos de Medicina, 1990, pp 351-355

18. **Dyck PJ, Lambert EH:** Dissociated sensation in amyloidosis: compound action potential, quantitative histologic and teased fibbers, and electron microscopic studies of sural nerve biopsies. Trans Am Neurol Assoc 93: 112-115, 1968

19. **Thomas PK, King RH:** Peripheral nerve changes in amyloide neuropathy. Brain 97: 395-406, 1974

20. **Leite I, Coutinho P, Pinheiro AV, Guimarães A, Saraiva MJ, Costa PP:** Familial Amyloid Polyneuropathy (Portuguese Type): Study of Asymptomatic Carriers. *In* Takashi et al (eds): Amyloide and Amyloidosis. New York, Plenum Press, 1988, pp 429- 434,

21. **Guimarães A, Monteiro L, Coutinho P:** Pathology of the autonomic nervous system in Andrade type of familial amyloidotic polyneuropathy. *In* Glenner GG, Costa PP, Freitas AF (eds): Amyloide and Amyloidosis. Amsterdam, Excerpta Medica, 1980, pp 139-146

22. **Low PA:** The splanchnic autonomic outflow in amyloid neuropathy and Tangier disease. Neurology 31: 461-463, 1981

23. **Takahashi K, Sakashita N, Miyakawa K, Yukio A, Masayuki A:** The severity and distribution of amyloide deposition in the late-onset Familial Amyloidotic Polyneuropathy (FAP) – A clinicopathological analysis of three autopsy cases- Abstract. 3rd International Symposium on Familial Amyloidotic Polyneuropathy and other Transthyretin Related Disorders. Lisboa, 1995

24. **Andersson R, Hofer P-A:** Genitourinary disturbances in familial and sporadic cases of primary amyloidosis with polyneuropathy. Acta med scand 195: 49-58

25. **Saraiva MJM, Costa PP, Birken S et al:** Presence of an abnormal transthyretin (prealbumin) in Portuguese patients with familial amyloidotic polyneuropathy. Trans Ass Amer Phy 96: 261-270, 1983

26. **Saraiva MJM, Costa PP, Goodman DS:** Studies on plasma transthyretin (prealbumin) in familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type. J Lab Clin Med 102: 590-603, 1983

27. **Herbert J, Wilcox JN, Pham KTC et al:** Transthyretin: a choroid plexus-specific transport protein in human brain. Neurology 36: 900-911, 1986

28. **Martone RL, Mizuno R, Herbert J:** The mammalian pineal is a synthetic site for TTR and RP. J Rheumatol 20: 175, 1993

29. **Martone RL, Herbert J, Dwork AJ, et al:** Transthyretin is synthesised in the mammalian eye. Biochem Biophys Res Commun 151: 905-911, 1988

30. **Jacobsson B, Petterson T, Standstedt B; Carlström:** Prealbumin in the islets of Langerhans. IRCS Med Science 7: 590, 1979

31. **Sousa A, Andersson R, Drugge U, et al:** Familial amyloidotic polyneuropathy in Sweden: geographical distribution, age of onset, and prevalence. Human Heredity 43: 228-294, 1993

32. **Araki S, Mawatari S, Ohta M, Nakajima A, Kuroiwa Y:** Polyneuritic amyloidosis in Japanese family. Arch Neurol 18: 593- 597, 1968

33. **Coutinho P et al: As viagens de um gene:** A história das migrações da Paramiloidose no mundo. Catálogo de exposição. Porto, 1989.

34. **Ioshioka K, Furuya H, Sasaki H, Saraiva MJM, Costa PP, Sakaki Y:** Haplotype analysis of amyloidotic polyneuropathy. Hum Genet 82: 9-13, 1989

35. **Waits RP, Uemichi T, Benson MD:** Haplotype analysis of the transthyretin gene: evidence for multiple recurrence of the Met 30 mutation in the Caucasian population. Int J Exp Clin Invest 2: 114-118, 1995

36. **Reilly MM, Adams D, Davis MB, Said G, Harding AE:** Haplotype analysis of French, British and other European patients with familial amyloid polyneuropathy (Met 30 and Tyr 77). J Neurol 242: 664-668, 1995

37. **Coelho T: Familial Amyloid Polyneuropathy:** new developments in genetics and treatment. Current Opinion in Neurology 9: 355-359, 1996

38. **Itoh N, Shigematsu H, Ikeda S-I, Oguchi H:** Clinicopathological studies on nephropathy of familial amyloid polyneuropathy in Japan. *In* Takashi et al (eds): Amyloide and Amyloidosis. New York, Plenum Press, 1988, pp 499- 504

39. **Yamamura Y, Kito S, Shimoyama M, Katayana S, Miyoshi R, Nakano T, Anzai N:** Pathological studies on familial amyloidosis. *In* Takashi et al (eds): Amyloide and Amyloidosis. New York, Plenum Press, 1988, pp 511- 516

40. **Morbey A, Freire J, Veloso J, Barroso E, Pena J, Monteiro E:** Infections complicating liver transplantation in familial amyloid polyneuropathy. Abstract. 3rd International Symposium on Familial Amyloidotic Polyneuropathy and other Transthyretin Related Disorders. Lisboa, 1995

41. **Saliba F, Ichai P, Mathieu D, Adams D, Said G, Samuel D, Bismuth H:** Rejection and Infection after Liver Transplantation for Familial Amyloid Polyneuropathy. Abstract. 3rd International Symposium on Familial Amyloidotic Polyneuropathy and other Transthyretin Related Disorders. Lisboa, 1995

42. **Ribeiro S, Nolasco F, Buinho F, VilaLobos A, Pataca I, Morbey A, Freire A, Monteiro E, Costa AM, Pena J:** Severe renal failure complicating liver transplantation in familial amyloidotic polyneuropathy. Abstract. 3rd International Symposium on Familial Amyloidotic Polyneuropathy and other Transthyretin Related Disorders. Lisboa, 1995

43. **Munar-Qués M, Parrilla P, Acosta F, López-Andreu F, Sánchez-Bueno F, Ramirez P, Robles R, Escribano JB; Miras M, Pons JA, Forteza-Albertí JF, Costa PP:** Selection criteria for liver transplantation in patients with familial amyloidotic polyneuropathy. Abstract. 3rd International Symposium on Familial Amyloidotic Polyneuropathy and other Transthyretin Related Disorders. Lisboa, 1995

44. **Lars W, Lars S, Ole S, Gosta H, Ericson B-G, Gunnela N:** Liver transplantation in Swedish FAP patients. A follow up study of 33 patients. Abstract. 3rd International Symposium on Familial Amyloidotic Polyneuropathy and other Transthyretin Related Disorders. Lisboa, 1995

45. **Ericzon B-G:** Liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy- report from the word register. Neuromusc Disord 6(suppl 1):65, 1996

2- Anatomia funcional vésico-esfincteriana

À semelhança do que se passa nos diferentes órgãos e sistemas, também no aparelho urinário baixo a estrutura e a função são dificilmente separáveis. Daí a dificuldade em descrever separadamente, por imperativos de exposição, neste e no próximo capítulo, primeiro a anatomia, a histologia, a neuroanatomia, a neurofisiologia e depois a função vésico-esfincteriana.

As funções do aparelho urinário baixo são o armazenamento de urina e a sua expulsão de forma segura e eficaz, numa altura socialmente aceitável. O seu cumprimento exige uma morfologia estrutural íntegra e um adequado controlo neuronal central e periférico.

Apesar de muito se ter investigado neste último século acerca do comportamento funcional do aparelho urinário baixo, alguns aspectos do mecanismo de micção e suas alterações nas disfunções vesicais continuam por resolver. Por três ordens de razões: a complexa organização estrutural e funcional da bexiga e da uretra; o facto de a estrutura muscular implicada na micção não estar completamente estudada[1], a pobreza de dados relativos à fisiologia, farmacologia e inervação vésico-esfincteriana.

Para além da maior parte dos estudos terem sido conduzidos em animais[2], a orientação da investigação foi feita sob pontos de vista diferentes, conforme se tratava de anatomistas, neurofisiologistas, farmacologistas ou clínicos. Aquilo que se descreve a seguir é o resultado de algum consenso obtido pelos autores que se dedicaram a esta área nas últimas décadas e consubstancia conceitos teóricos que se ajustam e servem de base explicativa aos dados clínicos recolhidos ao longo deste estudo.

Anatomia da bexiga

Classicamente, a parede vesical é descrita como composta por três túnicas[3]:

(1) a túnica externa, serosa, dependência do peritoneu, que reveste unicamente a face posterior e a parte mais elevada das faces laterais; (2) a túnica média, muscular, formada por fibras musculares lisas dispostas em três camadas concêntricas (externa longitudinal, média circular e interna longitudinal); (3) a túnica interna, mucosa, que se estende por toda a superfície interior da bexiga e se continua com a mucosa da uretra e dos ureteres.

Em 1966, com base na diferença regional da inervação adrenérgica, foi introduzido o conceito de divisão do detrusor em corpo e base. Tal como definido inicialmente, o corpo do detrusor localiza-se acima e a base abaixo do nível de entrada dos ureteres na parede da bexiga, sem que haja uma demarcação histológica ou anatómica visível[4]. É a zona muscular responsável pela função de reservatório e de bomba[5,6] e, por isso, dispõe de uma organização mais complexa, adaptada à função. Os feixes das fibras musculares mudam de profundidade e orientação na parede da bexiga de modo a se intercruzarem e entrelaçarem uns com os outros[6,7,8]. Isto significa que cada feixe participa na constituição

de todas as camadas, formando uma estrutura plexiforme bem adaptada a uma contracção potente e em massa durante a fase expulsiva[9], que se prolonga sem descontinuidade para a uretra. Este arranjo arquitectural, em vez de uma disposição em camadas, permite ao corpo do detrusor uma contracção em uníssono e a aspersão da urina de forma tridimensional[10,11]. A base do detrusor tem, em repouso, a forma de um disco horizontal[12,13]. A abundância de tecido conjuntivo nesta zona confere-lhe a firmeza que o preserva das deformações características da chamada bexiga de luta (trabeculada, tradutora de hipertrofia)[14]. Aqui as fibras circulares estão dispostas em anéis concêntricos e são reforçadas internamente por fibras longitudinais dispostas radialmente e, externamente, por fibras longitudinais compostas por dois feixes, um anterior e outro posterior. As fibras longitudinais da superfície anterior da bexiga continuam-se através do colo vesical até aos músculos pubo-vesicais e inserem-se na parede pélvica, perto da sínfise púbica[11]. O espaço triangular compreendido entre os orifícios ureterais e o uretral é classicamente conhecido por trígono, mas na realidade, para além da topografia, nada o distingue da restante bexiga, pelo que deverá ser chamado porção trigonal da bexiga (fig. 1). O músculo trigonal estende-se da parede interna dos meatos uretrais até à uretra proximal em ambos os sexos (no homem até ao verumontanum e na mulher até à parte proximal da uretra)[10,14]. A base do detrusor é uma superfície plana, indistensível e relativamente fixa que mantém o encerramento da uretra durante a fase de enchimento, transformando-se num funil aquando da contracção do detrusor no início da fase miccional, permitindo que a urina, assim canalizada para o colo, exerça aí a sua pressão máxima[11,12,14] (fig. 1).

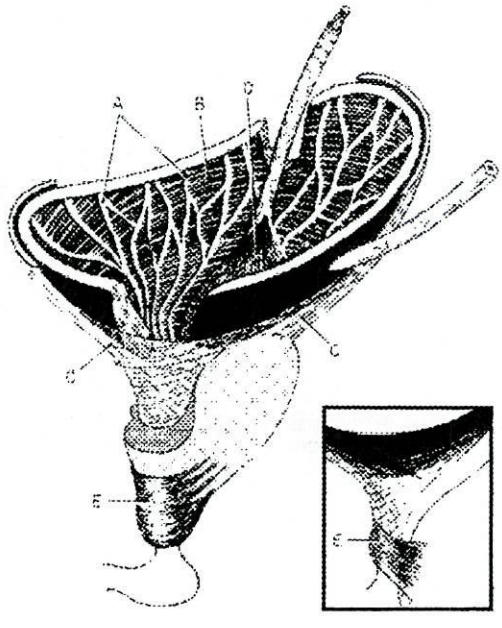


Fig. 1 Anatomia da base da bexiga e da transição vésico-uretral. A: feixes longitudinais internos estendendo-se para dentro da uretra. B: feixes médios com orientação predominantemente circular, que formam a base do detrusor. C: feixes longitudinais externos, anterior e posterior, estendendo-se obliquamente para a uretra. D: músculo trigonal. E: rabdoesfíncter. (De Buzelin JM: Physiologie de l'appareil vésico-sphinctérien. *In* Neuro-urologie. Paris, Expansion Scientifique Française, 1984, pp 3-17, com autorização)

Junção uretero-vesical

O ureter é uma estrutura tubular de aproximadamente 25 centímetros de comprimento divididos igualmente numa porção abdominal e numa porção pélvica. O seu pequeno lúmen está rodeado por uma camada muscular longitudinal interna e por uma outra circular externa, cujas contracções coordenadas propulsionam a urina dos rins para a bexiga[11]. Quando entra na bexiga atravessa obliquamente a sua parede, deslizando sob a mucosa numa extensão que varia, conforme os autores, de 0,6 a 4 centímetros, o que permite a sua compressão aquando da contracção do detrusor (fig. 2), o que constitui o primeiro mecanismo anti-refluxo[15,16]. A estrutura muscular dos ureteres estende-se pela base do detrusor até ao meato uretral interno, constituindo o chamado músculo trigonal. Esta disposição anatómica contribui para a prevenção do refluxo ureteral, uma vez que as fibras ureterais são traccionadas durante a contracção do detrusor[16,17,18]. Este mecanismo anti-refluxo é tornado mais eficaz pelo entrelaçamento das fibras musculares e conjuntivas do ureter terminal. Os dispositivos anti-refluxo normais são tanto mais eficazes quanto maior for a tensão parietal ou a pressão intravesical[14]. Existem também mecanismos de protecção do rim das altas pressões intravesicais. Sob este ponto de vista é curioso verificar que a frequência do peristaltismo pode constituir mecanismo protector dos rins das altas pressões do detrusor. De facto, em experiências efectuadas em porcos[19] constatou-se que a pélvis renal sofre pouca influência da pressão do detrusor se o fluxo ureteral for inferior a 2ml/min, enquanto que a taxas de fluxo mais elevadas as alterações de pressão do detrusor são transmitidas ao rim. No entanto, se a pressão do detrusor for baixa, a pressão renal é independente da taxa de fluxo. O rim pode ser protegido das altas pressões vesicais por ajustes fisiológicos da frequência peristáltica[19].

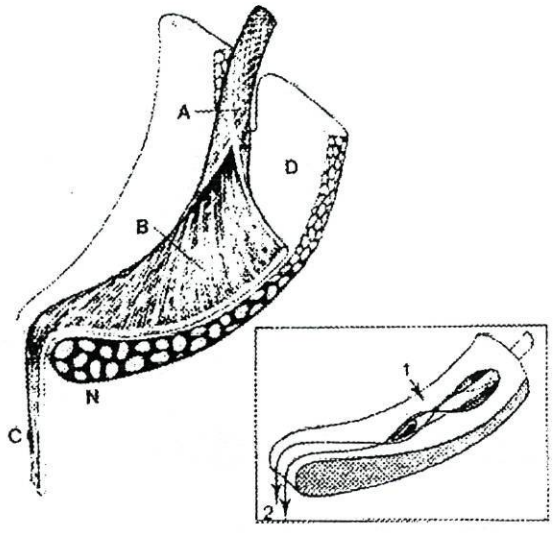


Fig. 2 Anatomia da junção ureterovesical. A: camada muscular ureteral. B: trigono superficial. C: fina porção do músculo trigonal que se estende até à linha média da uretra posterior. D: corpo do detrusor. Na janela, mecanismos anti-refluxo. 1-compressão do ureter intramural pela pressão intravesical. 2-encerramento por tracção do músculo trigonal. (De Buzelin JM: Bases anatomiques de la physiologie vésico-sphinctérien. *In* Urodynamique, Bas Appareil .Urinaire. Paris, Masson, 1984, pp 3-18, com autorização)

Colo e uretra

Parece haver concordância geral no facto de não existir, do ponto de vista anatómico, um esfíncter muscular liso na verdadeira acepção da palavra mas, em vez disso, um mecanismo esfincteriano de músculo liso que compreende um arranjo complexo da musculatura da base da bexiga, junção vésico-uretral (colo vesical) e uretra proximal (pré- e pós-prostática no homem e nos dois terços proximais na mulher)[14,20-24]. De uma forma simplista, pode dizer-se que as fibras musculares lisas do colo e da uretra estão dispostas em dois planos: uma camada interna de fibras longitudinais que prolongam as do detrusor e do trígono, cuja contracção abre o colo e encurta a uretra; uma camada externa de fibras circulares ou oblíquas cuja espessura se adelgaça no sentido crânio-caudal. Estas camadas mudam frequentemente a sua orientação de longitudinais para circulares e vice-versa, formando fibras oblíquas interconectadas. É a nível do colo que se localiza o chamado esfíncter muscular liso, cuja existência, estrutura e função suscitam controvérsia há mais de um século entre os anatomistas[14]. Tanagho[25] e Hutch[26], nos seus trabalhos anatómicos, representam a mio-arquitectura cérvico-uretral como um sistema de fundas opostas que prolongam os feixes anterior e posterior da camada longitudinal externa do detrusor. Cruzam-se a nível do colo e enrolam-se em espiral à volta da uretra. No homem, estas fibras parecem ter um arranjo circular mais completo que lhes dá maior eficácia, estendendo-se até à uretra pré-prostática. O desenvolvimento da próstata absorve uma parte destas fibras musculares que se perdem na glândula e na sua cápsula[10]. São fibras com a mesma origem e a mesma inervação que as fibras do detrusor, não possuindo nenhuma característica que as defina como um esfíncter[11]. A tensão passiva a que estão submetidas durante a fase de enchimento vesical contribui para a oclusão do colo e da uretra proximal. Tanagho e Smith[27] referem que durante a fase miccional, em consequência da verticalização do trígono, as fibras oblíquas do eixo da uretra se aproximam, perdendo a sua eficácia (fig. 3). A este conceito puramente mecanicista acresce o facto de estudos

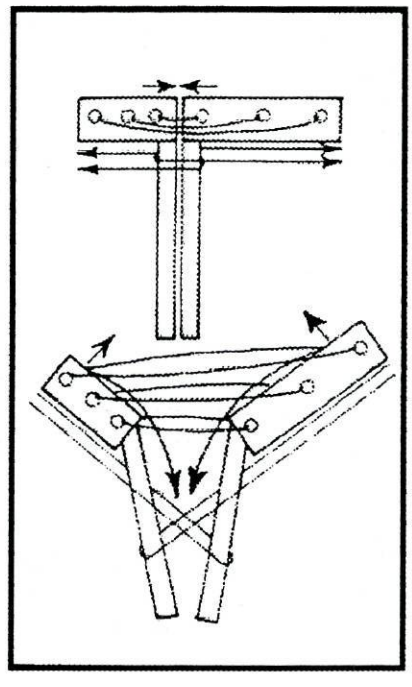


Fig. 3 Representação esquemática da base da bexiga mostrando o encerramento uretral por estiramento do detrusor.(em cima) e afunilamento .com abertura do colo vesical durante a micção (em baixo) (De Buzelin JM: Physiologie de l'appareil vésico-sphinctérien. *In* Neuro-urologie. Paris, Expansion Scientifique Française, 1984, pp 3-17, com autorização)

histoquímicos terem demonstrado a presença de terminações simpáticas e parassimpáticas em toda a extensão da bexiga e da uretra. A diferença de inervação entre estas duas porções não é qualitativa mas quantitativa. A bexiga e a uretra são um só e mesmo músculo, dotadas à partida de uma dupla inervação. O antagonismo de acção é consequência da diferente repartição das terminações nervosas e dos receptores farmacológicos, conforme as regiões. O essencial é que esta estrutura se comporta como um verdadeiro esfíncter, capaz de se contrair para assegurar a continência e de se relaxar para permitir a micção, mas sempre de uma forma dependente da actividade do detrusor[14]. De facto, verificou-se que o colo vesical não se consegue abrir ou fechar, independentemente da contracção ou relaxamento do detrusor, nem mesmo à custa de um aumento de pressão intravesical, desde que esse aumento não ocorra por actividade do detrusor[28]. A sua abertura só acontece sequencialmente ao início da contracção vesical, sendo a sua contracção secundária ao relaxamento do detrusor[28,29].

Músculo liso

As células musculares lisas do detrusor e da uretra organizam-se em pequenos fascículos, separados incompletamente por finos septos de interstício (micro-septos)[30]. Os fascículos agrupam-se por sua vez em grandes feixes musculares que se encontram rodeados e claramente delimitados por grandes septos de interstício (macro-septos). Tanto dentro dos fascículos como dentro dos feixes a orientação das células é a mesma, embora possa variar de feixe para feixe. Elbadawi identificou os fascículos musculares como grupos de 4 a 12 células, alinhadas na mesma direcção. O interstício é composto por colagéneo, fibras elásticas e fibroblastos. Estes últimos são raros nos micro-septos mas são presença constante nos macro-septos[30,31]. Os feixes musculares do detrusor podem ser visíveis endoscopicamente e são particularmente proeminentes nas bexigas trabeculadas[1].

A forma ultrastrutural das células do detrusor é semelhante à do músculo liso em geral. Tem uma configuração poligonal ou cilíndrica, dependendo do plano de secção ao longo do eixo da célula. O contorno é liso quando o músculo está relaxado e tem um aspecto dentado quando o músculo está contraído. Esta aparência é criada por dobras da membrana celular aquando da contracção muscular. O sarcolema tem bandas densas alternadas com áreas menos densas onde se localizam vesículas (caveolae) cuja função se desconhece. Os miofilamentos distribuem-se no sarcoplasma de forma regular e alinhada, faltando-lhe o aspecto estriado típico do arranjo espacial entre a actina e miosina característico do músculo estriado. Daí a designação de músculo liso. Contudo, o processo contráctil também depende da interacção química da actina com a miosina à custa da energia fornecida pelo ATP, sendo activado pelos iões de cálcio. O músculo liso é muito mais rico em filamentos finos de actina do que em filamentos grossos de miosina. Presume-se, no entanto, que há suficiente cruzamento entre filamentos grossos e finos para gerar contracção por um processo similar ao que ocorre no músculo estriado,

embora de um modo mais lento. Os miofilamentos estão ligados às bandas densas do sarcolema e têm dispersos na sua estrutura corpos densos. O núcleo localiza-se centralmente no sarcoplasma e os diferentes organelos, sobretudo mitocôndrias e retículo sarcoplasmático, mais perto dos pólos. As células, nos fascículos musculares, estão separadas por espaços uniformes que contêm fibrilas de colagéneo ligadas às bandas densas do sarcolema, formando tridimensionalmente uma cadeia fibrilar intercelular[1,30,31,32,33]. As fibras musculares estão agregadas em fascículos e feixes e as suas membranas celulares estão aderentes em múltiplos pontos de modo que a força gerada numa fibra muscular possa ser transmitida à seguinte. Adicionalmente, as membranas celulares apresentam fendas de união (*gap junctions*), através das quais os iões podem passar livremente de uma célula para a outra de modo que o potencial de acção pode transmitir-se de uma fibra muscular para outra, dando origem a uma contracção em uníssono. Este é provavelmente o local de propagação do estímulo contráctil entre células vizinhas[34,35] na maior parte das estruturas compostas por músculo liso. O detrusor humano tem, no entanto, poucas fendas de união, pelo que a transmissão dos impulsos entre as células é efectuada através das justaposições das membranas e das junções intermediárias[36,37]. O somatório das tensões transmitidas de uma célula para a outra e de um grupo de células para o outro, via microseptos de interstício entre fascículos, leva à contracção de todo o feixe. A coordenação da contracção através do detrusor para gerar a micção é conseguida pela sinergia das forças transmitidas através do interstício entre os feixes, resultando na contracção do detrusor em uníssono[37,38]. A contracção rápida é assegurada pela inervação apropriada e pela transmissão eficiente do impulso entre as células. A sinergia da contracção é conseguida não só entre células mas também entre fascículos e feixes musculares, através do colagéneo dos microseptos e dos macroseptos. A combinação destes factores resulta numa contracção sustentada até a urina ser completamente expelida[1].

O papel do interstício a nível do detrusor é mais do que um simples suporte. A sua quantidade e organização são cruciais para a distensibilidade (*compliance*) e contractilidade do detrusor. Na avaliação da disfunção vesical é mais importante determinar a localização do colagéneo do que a sua quantidade. Já em relação à elastina, dado que é extremamente deformável, torna-se importante a determinação da sua quantidade no interstício[38].

Esfíncter estriado

É hoje quase unanimemente aceite que a entidade anatómica denominada esfíncter estriado, o rabdoesfíncter, existe na uretra de ambos os sexos, independente da musculatura estriada do soalho pélvico[14, 21,23,39]. No entanto, a organização do músculo estriado a este nível parece mais complexa. Os estudos de Oelrich[40] corrigiram algumas imprecisões acerca da anatomia desta região. Considera-se agora existir um esfíncter estriado uretro-genital, constituído por duas porções diferentes: uma porção esfincteriana,

superior e um par de bandas musculares em arco, inferiores. As fibras da porção esfincteriana estão orientadas circularmente e ocupam os dois terços superiores do corpo deste músculo, rodeando o lumen uretral em aproximadamente 20 a 60% do seu comprimento. É o chamado esfíncter uretral e corresponde ao rabdoesfíncter descrito por outros autores. Nesta região, as fibras não formam um círculo completo, o círculo é fechado por uma extensão dorsal do trígono. Apesar deste "defeito" no anel muscular, a sua contractilidade não fica diminuída uma vez que a extensão do trígono funciona como um tendão, fazendo a ponte entre as terminações do músculo. Esta porção muscular é contudo mais fraca na mulher do que no homem[10]. A segunda porção do esfíncter estriado uretro-genital ocupa o seu terço distal acompanhando o lumen uretral em aproximadamente 60 a 80% da sua extensão. É composta por duas bandas em arco de músculo estriado, de concavidade posterior, que se estendem sobre a superfície ventral da uretra. Uma destas bandas tem origem, na mulher, nas paredes da vagina, sendo chamada por isso de músculo uretro-vaginal. A outra banda origina-se perto do ramo isquio-púbico e é chamada de compressor da uretra. As bandas musculares sobreponhem-se na superfície ventral da uretra, sendo estruturas separadas somente nas suas projecções laterais. Este músculo era antigamente designado por músculo transverso do períneo.

As três porções do esfíncter uretro-genital são parte do mesmo grupo muscular e funcionam como uma única entidade[40] (fig.4).Quando se realiza uma vulvectomia radical, pode instalar-se abruptamente uma incontinência de *stress* se o compressor da uretra e o músculo uretro-vaginal forem seccionados. É um testemunho poderoso da importância

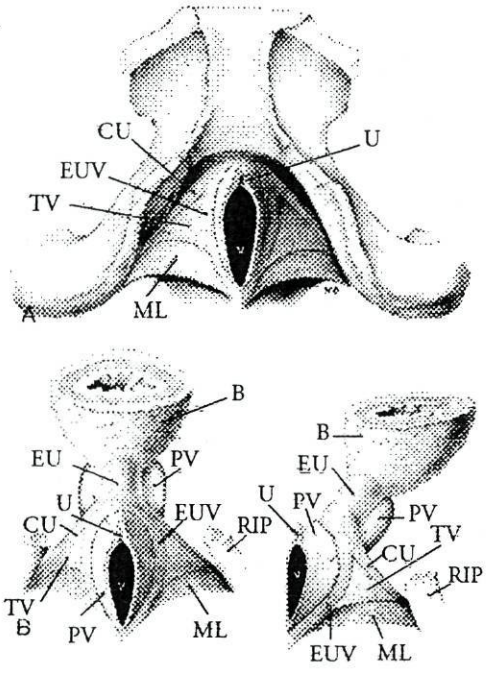


Fig. 4 Esfíncter urogenital visto por baixo depois da remoção da membrana perineal (Fig. A), e da sínfise púbica (Fig. B). Esfincter uretral (EU), esfíncter uretro-vaginal (EUV), compressor da uretra (CU), bexiga (B), ramo isquio-púbico (RIP), músculo transverso da vagina (TV), músculo liso (ML), uretra (U), vagina (V) e parede vaginal (PV)

destas estruturas na manutenção da continência urinária. Apesar das mulheres submetidas a esta cirurgia não apresentarem alterações na pressão uretral de repouso ou no suporte uretral, tornam-se incontinentes quando esta musculatura é perdida. Muitas vezes a incontinência é total[41]. No homem, o esfíncter estriado envolve completamente a uretra membranosa, como uma manga espessa, à frente e que se adelgaça lateralmente, até o verummontanum[42]. O desenvolvimento da próstata empurra as fibras comprimindo-as sobre as faces anteriores e laterais da glândula[39,43,44]. Esta localização faz com que o esfíncter externo seja, muitas vezes, significativamente lesado na prostatectomia radical[45]. Ultimamente, graças a estudos combinados imunohistoquímicos e ultrastruturais, provou-se que o rabdoesfíncter humano tem na sua estrutura uma mistura de fibras lentas e rápidas apesar das fibras lentas, com um calibre 25 a 30% inferior às dos músculos peri-uretrais, serem francamente predominantes[1,10,46,47,48]. Isto permite-lhe a adaptabilidade necessária para manter um tónus constante, contribuindo para a continência passiva e mantendo a capacidade de se contrair mais fortemente, quando uma força oclusiva adicional é necessária[49]. Para além disso, durante a fase de repleção vesical, a sua actividade aumenta ligeiramente, como se constata no registo electromiográfico efectuado no estudo urodinâmico (reflexo de continência)[50]. O esfíncter estriado uretro-genital é o mecanismo de continência capaz de manter o encerramento uretral, apesar da incompetência do colo vesical, quando existe urgência miccional mas a micção tem que ser adiada[11,50]. No entanto, na mulher, este músculo sozinho não é suficiente para manter a continência em presença de um *stress* como a tosse, se o colo vesical estiver aberto. É o que se constata em pacientes mielodisplásicos com incontinência de *stress* que têm esfíncteres externos normais mas colo vesical aberto. Este mesmo esfíncter consegue contudo, na mulher, se íntegro, minimizar a incontinência em pacientes com inadequado suporte da uretra e do colo vesical[11]. No homem, o esfíncter estriado uretral é, em geral, suficientemente forte para manter a continência.

Actividade esfíncteriana uretral

É importante reter a noção de que há unidade funcional esfincteriana. Na realidade, anatomicamente, existem fibras musculares lisas e estriadas a toda a altura da uretra. Mesmo que as primeiras predominem à volta do colo e as segundas abaixo, não estão confinadas a um território preciso. Funcionalmente, o esfíncter liso não é o único responsável pela continência passiva, para isto contribuem também a actividade tónica do esfíncter estriado e o tecido conjuntivo, vascular e glandular, que ajudam a assegurar uma tensão permanente. As fibras musculares lisas e estriadas têm ainda capacidade de modificar o tónus, reforçando-o para evitar perdas ou diminuindo-o para permitir a micção. Com características diferentes participam conjunta e complementarmente na regulação do tónus uretral.

Vascularização submucosa

A submucosa da uretra tem uma vascularização muito rica. Se o fornecimento arterial da uretra for clampado, a pressão uretral basal diminui significativamente, o que leva a crer que o plexo vascular funciona como almofada insuflável que ajuda à coaptação da mucosa, criando um encerramento mais hermético[51,52].

Epitelium

O epitélio da uretra distal é escamoso, estratificado e sofre influências hormonais. A bexiga é revestida por epitélio de transição. A linha de transição entre os epitélios depende do estado hormonal do indivíduo e de outros factores indefinidos. Na mulher, esta linha pode localizar-se na parte média da uretra (frequente na pós-menopausa) ou junto da bexiga (frequente nos anos reprodutivos)[11]. A superfície mucosa do uroepitelium no homem representa uma área extensa de exposição a agentes exógenos, nomeadamente microorganismos. Num estudo imunohistoquímico foi observada intensa imureactividade para a IgA nas células apicais do epitélio uretral e vesical. O epitélio ureteral tem áreas de imunoreactividade pequenas ou quase ausentes, o que também acontece com as células epiteliais atípicas da pélvis renal. Estes dados sugerem que a IgA tem um papel proeminente nos mecanismos de defesa local do tracto urinário inferior contra infecções ascendentes, enquanto no tracto urinário superior as defesas específicas locais são reduzidas[53].

Glândulas

Há uma série de glândulas submucosas que se dispõem ao longo da superfície dorsal da uretra. A maior parte delas estão concentradas no terço médio e inferior, variando o seu número de indivíduo para indivíduo.

Soalho pélvico

Uma vez que a uretra, a bexiga e as estruturas de suporte fazem todas parte do soalho pélvico, a sua função não pode ser entendida sem simultaneamente se entender o soalho pélvico, sobretudo na mulher. A descrição seguinte é por isso centrada na anatomia feminina. O soalho pélvico inclui todas as estruturas situadas entre o peritoneu pélvico e a pele vulvar. Resumidamente, pode dizer-se que há duas estruturas fundamentais de suporte: uma passiva, que inclui fáscias e ligamentos, e uma activa muscular, cujo músculo mais importante é o elevador do ânus. A fáscia endopélvica é um tecido fibromuscular composto por colagéneo, elastina e músculo liso. A sua estrutura varia nas diferentes áreas da pélvis. A vagina e o útero estão ligados às paredes da pélvis por espessamentos da fáscia endopélvica referidos habitualmente como ligamentos. Têm origem no grande foramen ciático e na parte lateral do sacro e inserem-se na face lateral

do colo uterino e no terço superior da vagina. Nesta região a fáscia endopélvica contem grande quantidade de músculo liso e nervos que conduzem o suprimento autonómico para o útero e a bexiga. As suas fibras estão orientadas verticalmente, permitindo assim uma suspensão do útero e da vagina. Abaixo do nível do útero, a fáscia endopélvica prende o terço superior da vagina à parede pélvica. O terço médio da vagina está mais directamente unido à parede pélvica pelo ligamento pubocervical e pela fáscia retrovaginal que não são mais do que continuações inferiores dos ligamentos cardinal e uretrosagrado. Estas estruturas, ao prenderem as margens laterais da vagina às paredes pélvicas de cada lado, estiram a vagina de modo que a sua parede anterior forma um apoio horizontal para a bexiga[54]. A união posterior da vagina à parede pélvica, a fáscia rectovaginal, cria um apoio similar para o recto, impedindo que este prolapse. No passado, estes ligamentos e fáscia eram considerados as estruturas mais importantes no suporte pélvico. No entanto, análises biomecânicas posteriores demostraram que o tecido fibroso é pouco adaptado para suportar as mudanças de carga constantes que a gravidade e a pressão intra-abdominal impõem ao soalho pélvico. O elevador do ânus é muito mais adequado para suportar estas mudanças constantes de carga do que o tecido conjuntivo, uma vez que os músculos permitem um suporte renovável, elástico e flexível, sendo menos susceptíveis ao alongamento e à ruptura do que os tecidos conjuntivos quando submetidos a pressão[55].

A actividade muscular do elevador do ânus é assim o suporte mais importante dos órgãos pélvicos. Fecha inferiormente a pélvis e constitui a maior defesa ao desenvolvimento do prolapso. A fáscia endopélvica e os ligamentos que prendem os órgãos pélvicos às paredes pélvicas assumem um papel importante quando o elevador do ânus está relaxado, mas não são postos em tensão quando este músculo funciona normalmente. No entanto, os ligamentos e a fáscia têm que suportar os órgãos pélvicos quando o elevador do ânus está lesado.

O elevador do ânus dispõe de duas porções distintas que se unem à uretra através da fáscia endopélvica[56-59] (fig. 5). A primeira, o músculo pubo-coccígeo, em forma de U, envolve a vagina e o recto. Origina-se no púbis e insere-se nas paredes laterais da vagina e do recto. As fibras posteriores

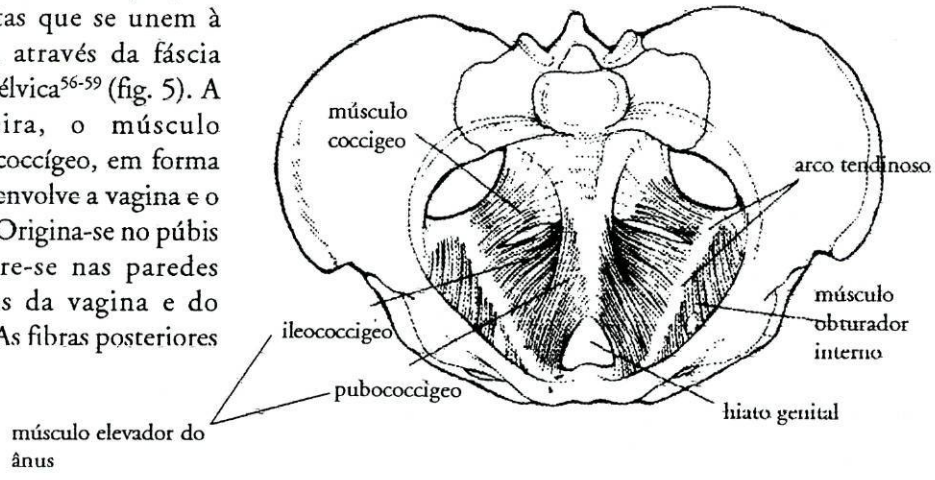


Fig. 5 Diafragma pélvico visto de cima.

ao recto agem como um tirante, puxando-o para a sínfise púbica. O segundo componente do elevador do ânus é o músculo íleo-coccígeo. Origina-se nas paredes laterais da pélvis, no arco tendinoso do elevador do ânus que é uma banda fibrosa que se estende de cada lado do púbis à espinha isquiática e se insere num rafe mediano atrás do recto. A função deste músculo é puxar o recto, a vagina e a uretra, anteriormente, na direcção da sínfise púbica, mantendo os seus lumens fechados. Para além da função de encerramento do hiato urogenital, na mulher, este músculo fornece a maior parte do suporte do soalho pélvico onde as vísceras repousam. O elevador do ânus contém grandes quantidades de fibras tipo I, ideais para manter constante um tónus basal, dando à uretra um suporte tipo trampolim. Ao mesmo tempo as fibras tipo II que possui permitem-lhe responder rapidamente a aumentos de pressão intra-abdominal de modo a manter efectivo o encerramento uretral[10,60]. O tónus basal deste músculo é crítico para manter o suporte pélvico o que, curiosamente, é um fenómeno separado da sua contracção voluntária. Nalguns indivíduos este músculo está flácido em repouso, ainda que se consiga contrair fortemente por acção voluntária. Ajustamentos constantes na sua actividade muscular mantêm o encerramento do hiato urogenital em diferentes circunstâncias, o que protege os ligamentos pélvicos do estiramento. Este factor muscular é essencial ao suporte pélvico, uma vez que o tecido fibroso se alonga quando submetido a tensão constante. Por isso a perda deste suporte muscular predispõe ao desenvolvimento de prolapso.

Para que os músculos funcionem normalmente têm que dispor de uma inervação intacta. Músculos parcialmente desnervados não respondem de um modo tão rápido ou tão potente aos aumentos de pressão intra-abdominal, distendendo-se progressivamente sob uma tensão constante. O resultado final é a predisposição para a incontinência urinária ou fecal e para o prolapso genital[61].

A terceira camada do soalho pélvico é a membrana perineal, colocada imediatamente abaixo do músculo elevador do ânus. Ocupa o triângulo anterior da pélvis de forma ininterrupta no homem, mas que é incompleta na mulher, devido à passagem da vagina. É a camada menos importante do ponto de vista funcional do soalho pélvico.

Resumidamente, podemos dividir os mecanismos de continência do seguinte modo: sistemas de encerramento uretral (esfíncter liso e esfíncter estriado) e estruturas de suporte do tracto urinário inferior.

Suporte uretral

A causa mais frequente de incontinência de *stress* é um suporte débil da uretra proximal e do colo vesical. As estruturas de suporte da uretra envolvem tecido conjuntivo e músculo estriado. O suporte não depende de ligação directa da uretra às estruturas vizinhas, mas faz-se através das conecções da vagina e da fáscia endopélvica aos músculos e fáscia da parede pélvica. A posição do colo vesical é mantida pelas ligações à fáscia pélvica e pelo tónus basal do músculo elevador do ânus. As relações entre suporte uretral e função esfincteriana são complexas e ainda controversas. Durante a tosse, há aumento significativo da pressão intrauretral, tal como se constata através da colocação de

microtransdutores de pressão electrónicos na uretra. Classicamente, este facto foi explicado por diversos autores como uma transmissão da pressão abdominal para a uretra intra-abdominal[24]. No entanto, não há de facto uma separação clara entre a uretra intra- e extra-abdominal. A uretra está incorporada no soalho pélvico e separada do lumen vaginal em todo o seu comprimento pela parede vaginal e pela fáscia endopélvica[62]. Se a transmissão passiva da pressão intra-abdominal para a uretra intra-abdominal fosse o único factor envolvido na continência, as pressões registadas durante a tosse deveriam ser máximas na uretra proximal. Não é contudo isso que se passa. Clinicamente a maior elevação da pressão ocorre na região entre os 60 e 80% do comprimento uretral, zona onde está localizado o compressor da uretra e o músculo uretro-vaginal, músculos esses que terão um papel activo no aumento da pressão uretral. Adicionalmente, o aumento da pressão na uretra durante a tosse é frequentemente superior à da pressão intravesical, resultando numa transmissão da pressão intra-abdominal de mais de 100%, o que significa que outro factor, para além da transmissão passiva, terá que estar em jogo. Além disso, o aumento da pressão uretral precede o aumento da pressão abdominal, sugerindo que a contracção dos músculos do soalho pélvico seja um reflexo que ajuda a manter a continência durante períodos de aumento de pressão intra-abdominal[55]. Vários estudos demostraram haver uma relação entre desnervação do soalho pélvico, incontinência urinária e prolapso genital[63-66]. Trata-se de nova área de investigação que pode vir a revelar-se bastante útil para entender a relação entre a estrutura e a função na manutenção da continência urinária.

Em resumo, num indivíduo normal o lumen uretral mantém-se fechado a nível do colo vesical graças aos músculos aí existentes. Estes músculos, tal como veremos mais à frente, são controlados pelo sistema nervoso simpático através de receptores α-adrenérgicos localizados nesta área. Distalmente ao colo vesical, o esfíncter estriado uretro-genital e as fibras musculares lisas mantêm a pressão de encerramento uretral em repouso. Quando há aumentos de pressão abdominal, tais como os gerados pela tosse, espirro e manobras de Valsalva, a pressão uretral terá que ser superior à pressão vesical sob pena de haver perda de urina. Este processo requer função normal do colo vesical e do suporte uretral. A uretra pode manter-se fechada durante as elevações da pressão intra-abdominal devido às suas fortes conecções com a fáscia endopélvica e o músculo elevador do ânus. No entanto, este mecanismo de encerramento só será eficaz se o colo vesical se mantiver fechado. Se estiver aberto, a urina localizada na uretra proximal escapará antes que a uretra seja comprimida. Durante a tosse, o esfíncter estriado uretro-genital contrai-se para conter a urina que possa ter passado através do primeiro mecanismo de continência, o colo vesical. No entanto, este mecanismo não é suficiente para manter a continência perfeita durante aumentos da pressão intra-abdominal, embora ajude a minimizar a incontinência de *stress*. Se os doentes com um suporte uretral imperfeito tiverem uma lesão do colo vesical, podem transformar um problema menor de suporte num problema de incontinência.

A idade é também aqui factor de agravamento, uma vez que se provou que o volume das células musculares do esfíncter liso e estriado diminui ao longo da vida[67].

Bibliografia:

1. **Elbadawi A:** Functional anatomy of the organs of micturition. Urol Clin North Am. Urodynamics I. 23: 177-210, 1996

2. **Bradley WE, Yang CC:** Autonomic regulation of urinary bladder. *In* Low P. A. (ed): Clinical Autonomic Disorders. Mayo Foundation, Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1997, pp 117 – 127

3. **Aparato Urogenital.** *In* Testut L, Latarjet A (eds): Compendio de Anatomia Descriptiva: Barcelona, Salvat Editores, 1978, pp 677-752

4. **Elbadawi A, Schenk EA:** Dual innervation of the mammalian urinary bladder. A histochemical study of the distribution of cholinergic and adrenergic nerves. Am J Anat 119: 405-427,1996

5. **Elbadawi A:** Neurophysiology of storage and voiding function. Curr Opin Urol 3:255-261, 1993

6. **Griffiths J:** Observations on the urinary bladder and urethra. J Anat Physiol 25:535-549, 1991

7. **Hunter de WT:** a new concept of the urinary bladder musculature. J Urol 71:695-704, 1954

8. **Woodburn RT:** Structure and function of the urinary bladder. J Urol 84: 79-85, 1960

9. **Buzelin JM, Labat JJ:** Rééducation vésico-sphinctérienne Physiologie et explorations. *In* Rééducation Vésico-Sphinctérienne et Ano-Rectal. Paris, Masson, 1992, pp1-18

10. **Gosling JA:** The structure of the bladder and urethra in relation to function. Urol Clin North Am 6:31-38, 1979

11. **Wall LL, Norton PA, DeLancey JOL:** Pelvic anatomy and the physiology of the lower urinary tract. *In* Practical Urogynecology. Baltimore, Williams & Wilkins, 1993, pp 6-40

12. **Hutch JA:** A new theory of the anatomy of the internal urinary sphincter and physiology of micturition. Part 1. Invest Urol 3: 36-58, 1965

13. **Hutch JA:** A new theory of the anatomy of the internal urinary sphincter and physiology of micturition. Part 2 The base-plate. J Urol 96:182-188, 1996

14. **Buzelin JM:** Bases anatomiques de la physiologie vésico-sphinctérienne. *In* Urodynamique, Bas Appareil Urinaire. Paris, Masson, 1984, pp3-18

15. **Homsy GE:** The dynamics of the uretero-vesical and vesico-urethral junctions. Role of the trigono and crista urethralis. Invest Urol 4: 399-407, 1967

16. **Blaivas JG:** Pathophysiology of lower urinary tract dysfunction. Urol Clin North Am 12: 215-224, 1985

17. **Tanagho EA, Pugh RCB:** The anatomy and function of the uretero-vesical junction. Brit J Urol 35:151-165, 1963

18. **Tanagho EA, Meyers FH, Smith DR: The trigono:** anatomical and physiological considerations. Part 1: in relation to the uretero-vesical junction. Brit J Urol 5:623-632, 1968

19. **Griffiths DJ, Constantinou E, Mortensen J, Djurhuud C:** Dynamics of the upper urinary tract: the effect of variations of peristaltic frequency and bladder pressure on pyeloureteral pressure/ flow relations. Phys Med Biol 7:823-833,1987

20. **Bors E, Comarr AE:** Embryology. In Bors E, Comarr AE (eds): Neurological Urology: New York, Karger, 1971, pp 6-30

21. **Elbadawi A:** Anatomy and innervation of the vesicourethral muscular unit of micturition. *In* Krane RJ, Siroky MB (eds): Clinic Neuro-urology, ed 2.Boston, Little, Brown and Co, 1991, pp 5-23

22. **Elbadawi A:** Autonomic innervation of the vesical outlet and its role in micturition. *In* Hinman F Jr (ed): Benign Prostatic Hypertrophy. New York, Springer-Verlag, 1983, pp 330-348

23. **Elbadawi A:** Neuromuscular mechanisms of micturition. *In* Yalla SV, McGuire EJ, Elbadawi A, Blaivas JG (eds): Neurourology and Urodynamics. Principles and Practice. New York, Macmillan Publishing Co, 1988, pp3-36

24. **Wein AJ:** Lower urinary tract function and pharmacologic management of lower urinary tract dysfunction. Urol Clin North Am 14: 273-296, 1987

25. **Tanagho EA, Meyers FH, Smith DR:** The trigono: anatomical and physiological considerations. Part 2: in relation to the bladder neck. Brit J Urol 5:633-639, 1968

26. **Hutch JA:** The internal sphincter: a double loop system. J Urol 105: 375-383, 1971

27. **Tanagho EA, Smith DR:** The anatomy and function of the bladder neck. Brit J Urol 38: 54-71, 1966

28. **Denny-Brown D, Robertson EG:** On the physiology of micturition. Brain 56: 149-190, 1933

29. **McGuire Ed:** Urethral sphincter mechanisms. Urol Clin North Am 6:39-49,1979

30. **Elbadawi A:** Functional pathology of urinary bladder muscularis: The new frontier in diagnostic pathology. Semin Diagn Pathol 10:314-354,1993

31. **Elbadawi A:** Pathology and pathophysiology of detrusor in incontinence. Urol Clin North Am 22:499-512, 1995

32. **Gabella G:** General aspects of the fine structure of smooth muscles. *In* Motta PM (ed): Ultrastructure of Smooth muscle. Boston, Kluwer Academic Publishers, 1990, pp 1-22

33. **Gabella G:** Structure of smooth muscles. *In* Bulbring E, Brading AF, Jones AW, Tomita T (eds): Smooth Muscles: An assessment of current knowledge. Austin, University of Texas Press, 1981, pp 1-46

34. **Guyton AC, Hall JE:** Contraction and excitation of smooth muscle. *In* Guyton AC, Hall JE (eds): Textbook of Medical Physiology. WB Saunders Company. USA, 1996 pp 95-103

35. **Berne RM, Levy MN:** Smooth Muscle. *In* Berne RM, Levy MN et al (eds): Physiology. St Louis, Missouri, Mosby Inc, 1998, pp 300-316

36. **Tomita T:** Electrical properties of mammalian smooth muscle. *In* Bulbring E, Brading AF, Jones AW, Tomita T (eds): Smooth Muscle. Baltimore, Williams & Wilkins, 1070, pp 197-243

37. **Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM:** Structural basis of geriatric voiding dysfunction. Ageing detrusor: Normal vs impaired contractility. J Urol 150: 1656-1667, 1993

38. **Elbadawi A:** Microstructural basis of detrusor contractility. The "MIN"approach to its understanding and study. Neurourol Urodyn 10: 77-85, 1991

39. **Hutch JA, Rambo GN:** A study of the anatomy of the prostate, prostatic urethra and the urinary sphincter system. J Urol 104:443-452, 1970

40. **Oelrich TM:** The striated urogenital sphincter muscle in the female. Anat Rec 205: 223-232, 1983

41. **Reid GC, DeLancey JOL, Hopkins MP, Roberts JA, Morley GW:** Urinary incontinence following radical vulvectomy. Obstet Gynecol 75: 852-858, 1990

42. **Mikum AN, Tamagawa M, Morita K, Tsukamoto T:** Magnetic resonance imaging of the male pelvic floor: the anatomical configuration and dynamic movement in healthy men. Neurourol Urodyn 17 (6): 591-597, 1998

43. **Gil-Vernet S:** Morphology and function of vesico-prostato-urethral musculature. 1vol, Canora, Trévisto, 1968

44. **Manley CB Jr:** The striated muscle of the prostate. J Urol 95: 234-240, 1966

45. **Kaye KW, Milne N, Creed K, van der Werf B:** The "urogenital diaphragm", external urethral sphincter and radical prostatectomy. Aust N Z Surg 67 (1): 40-44, 1997

46. **Oelrich TM:** The urethral sphincter muscle in the male. Am J Anat 158:229-246, 1980.

47. **Shrøder HD, Reske-Nielsen E:** Fiber types in the striated uretral and anal sphincters. Acta Neuropathol (berl). 60:278-282, 1983

48. **Tokunaka S, Murakami U, Fujii H, et al:** Coexistence of fast and slow myosin isozymes in human external urethral sphincter: A preliminary report. J Urol 138: 659-662, 1987

49. **Mauroy B, Stefaniak X:** Anatomic mechanisms of continence in man. Prog Urol 7 (6): 1028-1036, 1997

50. **Leval J, Chantraine A, Penders L:** Le sphincter strié de l' urètre. Première partie: rappel des connaissances sur le sphincter strié de l'urètre. Journal d'Urologie 7: 439-454, 1984

51. **Raz S, Caine M, Zeigler M:** The vascular component in the production of intraurethral pressure. J Urol 108: 93-97, 1972.

52. **Berkow S G:** Corpus spongeosum of urethra: its possible role in urinary control and stress incontinence in women. Amer J Obst Gynec 65: 346-350, 1953

53. **Sirigu P, Perra MT, Turno F, Usai E:** Immunohistochemical demonstration of secretory IgA in human urothelium. Histol Histopathol 10: 645-650, 1995

54. **DeLancey JOL:** Anatomic causes of vaginal prolapse after hysterectomy. Am J Obstet Gynecol 166:1717-1728, 1992

55. **Wall LL, Facog D:** Anatomy and Physiology of the Pelvic Floor. *In* Jo Laycock, Jean Jacques Wyndaele (eds): Understanding the Pelvic Floor. United Kingdom, 1994, pp 8-21

56. **DeLancey JOL:** Correlative study of paraurethral anatomy. Obstet Gynecol 68: 91-97, 1986

57. **DeLancey JOL:** Structural aspects of the extrinsic continence mechanism. Obstet Gynecol 72:296-301, 1998

58. **DeLancey JOL:** Pubovesical ligament: a separate structure from the uretral support (pubo-urethral ligaments). Neurourol Urodynam 8: 53-61, 1989

59. **DeLancey JOL:** Functional anatomy of the female lower urinary tract and pelvic floor. *In* Bock G, Whelan J (eds): The Neurobiology of Incontinence (Ciba Symposium 151). New York, 1991, pp 57-76

60. **Gosling JA, Dixon JS, Critchley HO, Tompson SA:** A comparative study of the human external sphincter and urethral levator ani muscles. Brit J Urol 53: 35-41, 1981

61. **Swash M, Snooks SJ, Henry MM:** Unifying concept of pelvic floor disorders and incontinence. J Royal Soc Med 78:906-911, 1985

62. **Fauconnier A, Delmas V, Lassau JP, Boccon-Gibod L:** Ventral tethering of the vagina

and its role in the kinetics of urethra and bladder-neck straining. Surg Radiol Anat 18: 81-87, 1996

63. **Snooks SJ, Badenoch DF, Tiptaft RC, et al:** Perineal nerve damage in genuine stress urinary incontinence: an electrophysiological study. Br J Urol 57: 422, 1985

64. **Burnstock G:** Nervous control of smooth muscle by transmitters, co-transmitters and modulators. Experientia 41: 869_874, 1985

65. **Smith ARB, Hosker GL, Warrell DW:** The role of parcial desnervation of the pelvic floor in the aetiology of genitourinary prolapse and stress incontinence of urine. A neurophysiologycal study. Br J Obstet Gynaecol 96:24-28, 1989

66. **Smith ARB, Hosker GL, Warrell DW:** The role of pudendal nerve damage in the aetiology of genuine stress incontinence in women. Br J Obstet Gynaecol 96:29-32, 1989

67. **Rother P, Loffler S, Dorshner W, Reibiger I, Bengs T:** Anatomic basis of micturition and urinary continence. Muscle systems in urinary bladder neck during ageing. Surg Radiol Anat 18: 173-177, 1996

3- Centros e vias anatómicas do controlo vésico-esfincteriano

Esta é sem dúvida a área de conhecimentos onde é apropriado lembrar Afranio Peixoto quando afirmava: *" Dizer não sei quando não se sabe é um acto louvável de consciência. Não saber só se justifica quando não se pode saber".*

Tal como anteriormente referido é escassa a informação sobre a fisiologia, farmacologia e inervação da bexiga humana. A maioria dos estudos existentes foram realizados em animais. Este facto levanta algumas dúvidas acerca das analogias que possam existir entre as várias espécies. Primeiro porque se trata de espécies bastante distanciadas na escala filogenética, segundo porque uns são bípedes e outros quadrúpedes e terceiro porque provavelmente a regulação do funcionamento vésico-esfincteriano no homem necessita de um controlo mais elaborado, uma vez que o factor aprendido do momento apropriado para a micção é muito mais importante do que em qualquer outra espécie. Procurou-se utilizar sobretudo dados obtidos na investigação humana, só recorrendo aos fornecidos pela analogia com os animais quando isso for absolutamente necessário para completar o intrincado *puzzle* que o assunto constitui. Ficará então a visão global do conjunto possível. No homem acresce ainda o facto de a aquisição de conhecimentos ser conseguida, a maioria das vezes, recorrendo a investigação de situações patológicas que alteram obviamente o modelo de estudo.

Actualmente, uma das áreas menos claras do conhecimento, pelas dificuldades de investigação, diz respeito ao controlo superior do funcionamento vésico-esfincteriano: córtex, gânglios da base, sistema límbico, tálamo, cerebelo, tronco cerebral e vias medulares. É por aí que vamos começar.

Centros corticais

O centro do detrusor localiza-se nos animais na face interna do lobo frontal. Tem uma actividade sobretudo inibidora, uma vez que a sua destruição leva a hiperreflexia vesical[1]. No homem, os conhecimentos existentes baseiam-se no efeito que as lesões neurológicas do lobo frontal têm sobre o funcionamento do detrusor. Verifica-se que os doentes com lesões na porção antero-inferior da área pré-frontal tem contracções não inibidas do detrusor durante a fase de repleção vesical, fenómeno que se designa por hiperreflexia[2,3]. Em nenhum dos trabalhos de investigação publicados foi efectuada estimulação eléctrica do córtex, no homem, para estudo do seu efeito sobre a função vesical.

Como a uretra e a bexiga são estruturas localizadas na linha média recebem inervação bilateral. Por isso a existência de lesão unilateral origina uma alteração menor da função reflexa do detrusor e do controlo voluntário da micção[3,4,5].

Pensa-se que as conecções do lobo frontal com as áreas sensitivas e sensoriais

representam o substracto anatómico dos fenómenos de facilitação miccional que se observam por exemplo com o som de água a correr[6].

Gânglios da base

Os gânglios da base despertaram interesse no estudo da inervação da bexiga a partir do momento em que se verificou que pessoas com doença de Parkinson ou síndromes parkinsónicos sofriam alterações miccionais, que se traduziam cistometricamente sobretudo por hiperreflexia[3,6]. No homem, os gânglios da base parecem ter um efeito sobre o detrusor, predominantemente inibidor. De facto, alguns autores referem que quando há degenerescência da substância negra, a deficiência de dopamina resultante leva a um balanço negativo desta, com predomínio da actividade colinérgica[6,7,8]. No gato, também se verificou experimentalmente, que a estimulação eléctrica dos gânglios da base tem, sobre o detrusor, uma acção predominantemente inibidora[6].

Outras estruturas encefálicas

O papel do sistema límbico na função urinária humana é desconhecido. Pensa-se que possa influenciar o controlo vesical em situações de *stress* emocional[3,9]. No gato, a estimulação de diferentes áreas do sistema límbico dá origem tanto ao relaxamento como à contracção do detrusor [1].

Pensa-se que o tálamo esteja envolvido na transmissão dos impulsos aferentes provenientes do detrusor e do nervo pudendo. Não existem no entanto dados humanos ou animais que o confirmem[2].

Tem havido relatos clínicos de sintomas de disfunção urinária em doentes com alterações cerebelosas, em que os achados cistométricos vão desde hiperreflexia[3,10] à arreflexia do detrusor[6].

Os centros do tronco cerebral que influenciam o funcionamento vésico-esfincteriano humano são pouco conhecidos, continuando a maior parte das descrições a ser feitas por analogia com os animais. Até agora só existem relatos preliminares de disfunção urinária em doentes com lesões protuberanciais[6]. O locus coeruleus é, nos gatos e nos ratos, o local de aparecimento de impulsos indutores de contracções reflexas do detrusor provocadas por distensão vesical. A sua destruição em gatos provoca arreflexia do detrusor[6,7,8,11]. Distinto do locus coeruleus e também localizado na protuberância, foi definido anatomicamente em animais um outro centro, responsável pela organização da contracção reflexa do detrusor, o núcleo protuberâncial do detrusor[12,13]. A sua localização não foi identificada em primatas. Também em animais foram identificadas vias bilaterais que ligam a protuberância às células intermediolaterais da medula sagrada[12,13,14] e vias aferentes da bexiga para a protuberância. A activação deste arco reflexo espinopontoespinal é abolida por secção da medula e parece essencial para o

aparecimento de contracções do detrusor induzidas por distensão vesical[6,7].

A proximidade do núcleo motor do detrusor com outras áreas da formação reticulada, nomeadamente áreas responsáveis pela inervação do esfíncter externo uretral, foi também descrita em gatos[15,16]. A estimulação destas áreas evoca uma resposta electromiográfica no esfíncter externo uretral, do mesmo modo que a estimulação do núcleo protuberancial do detrusor dá origem a um aumento da pressão intravesical[3].

Vias medulares

As vias medulares para a inervação do esfíncter externo uretral não foram identificadas no homem, mas presume-se que tenham a mesma organização das relativas aos músculos esqueléticos, com vias ascendentes nas colunas posteriores e vias descendentes no feixe piramidal e reticuloespinal[2].

A principal via aferente e eferente dos motoneurónios do detrusor (localizados no cone medular) foi identificada a partir de estudos efectuados em doentes[4,5,17]. Estas vias localizam-se na porção superficial posterior das colunas laterais.

Não há identificação anatómica das vias descendentes simpáticas na medula. Pensa-se que se encontram difusamente distribuídas ao longo dela, acabando por se projectarem nos neurónios das colunas intermediolaterais e intermediomediais da substância cinzenta medular[18].

Em resumo, no homem, à luz dos conhecimentos actuais, pensa-se que:

1. A nível encefálico, os centros corticais frontais têm uma acção predominante inibidora.
2. A nível sub-cortical, várias regiões podem influenciar o comportamento miccional com uma acção também predominantemente inibidora[19,20]. Destes centros destacam-se pela importância de que se revestem o locus niger com acção inibidora e o locus coerulus com acção activadora[21].

O importante do ponto de vista clínico é que um correcto funcionamento vésico-esfincteriano pressupõe um eixo neuro-urológico intacto. Vias complexas ainda não completamente conhecidas partem do córtex, atravessam o tronco cerebral e a medula e dirigem-se à bexiga e à uretra. Uma lesão neurológica a qualquer nível deste eixo pode afectar o funcionamento vesical.

Sistema nervoso autónomo

Simpático

Como vimos, ainda hoje não se conhecem correctamente as vias descendentes autonómicas simpáticas na medula.

Das colunas intermediolaterais e intermediomediais da substância cinzenta medular partem os eferentes simpáticos ou neurónios pré-ganglionares. Os seus axónios projectam-se nos neurónios pós-ganglionares, cujo corpos celulares se localizam nos gânglios dos troncos paravertebrais simpático. Cada gânglio está revestido por uma cápsula de tecido conjuntivo denso que se continua com o epinervo dos nervos pré- e pós-ganglionares. As fibras pré-ganglionares são pouco mielinizadas, tem uma espessura de 2 a 5 mm e perdem a baínha de mielina antes de atingirem o corpo celular pós-ganglionar. As fibras pós-ganglionares são finas, longas, não mielinizadas e têm uma espessura inferior a 5 mm. Antes da sinapse podem atravessar vários gânglios e esta pode ocorrer num ou em vários dos gânglios da cadeia simpática paravertebral. Por isso, a inervação simpática originada num segmento da medula pode não ter a mesma distribuição do nervo espinal do mesmo segmento[18,22].

O suprimento do sistema nervoso simpático origina-se todo na medula dorsal e lombar superior (D1-L2). Calcula-se que cada neurónio pré-ganglionar do simpático tenha pelo menos 20 sinapses em diferentes gânglios, sendo o número de sinapses do parassimpático bastante inferior[23]. Esta desproporção de neurónios pré-ganglionares e pós-ganglionares correlaciona-se com a função a que se destinam. O simpático tem como função dar uma resposta corporal maciça, perante situações de intensa actividade física ou de *stress*. O parassimpático destina-se a um controlo mais específico da função[18,22].

A maioria dos neurónios simpáticos pré-ganglionares que inervam o tracto urinário inferior são provenientes das células intermediolaterais da medula dorso-lombar (D10-L2)[3,24–28]. A sua organização anatómica nem sempre segue o arranjo clássico de neurónios pré-ganglionares curtos e neurónios pós-ganglionares longos. Hoje sabe-se que os órgãos pélvicos são também inervados por neurónios pós-ganglionares curtos, provenientes de gânglios simpáticos localizados na região pélvica[26,29,30,31]. A constituição do nervo hipogástrico que conduz os estímulos simpáticos também não é muito clássica. Quando partem da medula, os neurónios podem dirigir-se para o gânglio mesentérico inferior ou, mais distalmente, para a cadeia simpática ganglionar lombosagrada. Curiosamente, alguns dos neurónios que passam no gânglio mesentérico inferior não sinapsam aí, chegando portanto à periferia como neurónios pré-ganglionares. Estes neurónios pré-ganglionares e os neurónios pós-ganglionares emergem do gânglio mesentérico inferior e vão, através do nervo hipogástrico, para gânglios simpáticos locais e para o músculo liso dos órgãos pélvicos, respectivamente[32-34]. Do mesmo modo, nem todos os neurónios que passam na cadeia simpática lombo-sagrada sinapsam nestes gânglios. Muitos chegam à periferia como neurónios pré-ganglionares, apesar da maioria fazer sinapse no plexo hipogástrico[2].

O nervo hipogástrico combina-se depois com o nervo pélvico para formar o plexo pélvico[2,24,25,28,32,34,35,36] e, mais distalmente, o plexo vesical[37]. Por isso deve ser lembrado que o plexo pélvico não fornece exclusivamente estimulação parassimpática e que, tanto o simpático como o parassimpático, inervam gânglios localizados na região pélvica. Adicionalmente, axónios pós-ganglionares sinapsam na região pélvica com outros

neurónios do plexo pélvico em vez de se dirigirem para o músculo liso das vísceras[25,38,39]. A demonstração destas sinapses foi a primeira identificação de uma interacção infraespinal entre a inervação vesical simpática e parassimpática[31,38,40,41].

A inervação adrenérgica é muito escassa na bexiga, quando comparada com a inervação colinérgica[36,42-45]. A zona da bexiga mais densamente inervada por nervos adrenérgicos é o trígono[9,42,44]. Na uretra, sobretudo proximal, existe uma maior densidade de inervação adrenérgica, principalmente no homem[8,9,46-48].

A inervação adrenérgica faz-se, no tracto urinário inferior, através de dois tipos de receptores com uma distribuição e efeitos distintos: os receptores alfa e os beta. Os receptores alfa existem predominantemente na uretra e no colo vesical e a sua activação dá origem a uma contracção do músculo liso[3,36,49-51]. As drogas com efeitos alfa-estimulantes como a fenilpropalonamina, a efedrina e a pseudoefedrina aumentam o tónus da uretra e do colo vesical, por estimularem a contracção do músculo liso a este nível. Por isso têm sido utilizadas no tratamento de incontinência de *stress* nas mulheres, devendo ser usadas com precaução no homem dado o risco de retenção urinária quando existe hipertrofia prostática. Na mulher, os receptores $alfa_1$ são importantes na manutenção da continência, uma vez que a prazosina, um $alfa_1$ antagonista, causa diminuição da resistência uretral tónica[52] e tem sido apontada como causadora de incontinência de *stress*[53]. Estes achados estão de acordo com os resultados de estudos efectuados na uretra masculina in vitro, nos quais se verificou que os receptores $alfa_1$ eram os principais responsáveis pelas contracções induzidas pela noroadrenalina[54].

Os receptores beta induzem o relaxamento do músculo liso e encontram-se sobretudo no corpo da bexiga [3,36,50,51,55].

No tracto urinário inferior (músculo liso do detrusor, trígono, colo e uretra proximal) a estimulação adrenérgica pode portanto dar origem a uma resposta excitatória ou inibitória, conforme é mediada pelos receptores alfa ou pelos beta. Fisiologicamente, a estimulação inibitória dos ß-receptores simpáticos do detrusor ocorre durante a fase de repleção vesical, nos ratos[55-57]. Para além deste efeito inibitório dos receptores ß-adrenérgicos, os nervos simpáticos podem actuar nas terminações parassimpáticas, inibindo a transmissão, tal com foi demonstrado no cão[58]. A modulação da transmissão parassimpática colinérgica por terminais inibitórios simpáticos pós-ganglionares foi também demonstrada, farmacologicamente, no gato[59,60].

Parassimpático

Os neurónios parassimpáticos que se destinam aos órgãos pélvicos, importantes no controlo da micção, defecação e função sexual, originam-se nas colunas intermediolaterais da medula sagrada de S2 a S4[2,3,9,22,32,36,61]. Os níveis S3 e S4 parecem ser os mais importantes para a inervação vesical[62].

Ao contrário da maioria dos gânglios do sistema nervoso simpático, os gânglios do parassimpático localizam-se perto ou mesmo na parede dos órgãos que inervam. Por isso, os neurónios pré-ganglionares são longos e mielinizados e sinapsam com neurónios

pós-ganglionares curtos localizados nos pequenos gânglios que se situam perto ou no interior da parede do órgão alvo[22,23].

Pensa-se que o núcleo parassimpático sagrado recebe informações da protuberância[63] e dos aferentes sensitivos viscerais[64].

Os axónios pré-ganglionares deixam a medula através das raízes anteriores de S2, S3 e S4 e, através dos nervos pélvicos, atingem os gânglios no plexo pélvico e na região pélvica. Comprovou-se a presença de gânglios intramurais na bexiga[65], uretra[66,67], vesículas seminais[68], próstata[69,70] e pénis[70,71]. Os axónios parassimpáticos pós-ganglionares, originados nos gânglios do plexo pélvico ou nos gânglios locais, inervam o músculo liso dos órgãos pélvicos. No tracto urinário inferior o corpo da bexiga tem um predomínio de inervação colinérgica, enquanto que o colo vesical e a uretra têm uma menor densidade dessa inervação. A transmissão da informação parassimpática constitui estímulo excitatório para a bexiga, dando origem à contracção do detrusor e possivelmente inibitório para o esfíncter interno[3,72,73,74,75,76] (inibição da transmissão α-adrenérgica simpática). No corpo humano existem dois tipos de receptores colinérgicos: os muscarínicos e os nicotínicos. No tracto urinário inferior parece não haver receptores nicotínicos. Por isso, para fins práticos, os receptores colinérgicos envolvidos na contracção vesical são muscarínicos e como tal susceptíveis de sofrer bloqueio pela atropina, podendo originar dificuldade miccional[3,77-79,51,55]. No entanto, como nem toda a transmissão de impulsos parassimpáticos é bloqueada pela atropina, pensa-se que há outra inervação não colinérgica e não adrenérgica, envolvida [3,8,50].

Gânglios pélvicos e terminações motoras

Os gânglios pélvicos localizam-se no tecido conjuntivo da pélvis e no próprio detrusor[6,80]. Os gânglios do detrusor acompanham os ramos do plexo vesical que, à medida que se ramificam da adventícia para a camada muscular, se subdivide progressivamente em nervos cada vez mais finos, até à submucosa da bexiga. Os gânglios maiores, macroscópicos, estão associados com os nervos de maior calibre, localizados principalmente na adventícia da base da bexiga. Os gânglios microscópicos são constituídos por poucas células neuronais e estão associados a pequenos nervos que se distribuem tipicamente na camada muscular e na submucosa[37]. Este facto torna-os vulneráveis a alterações que afectem a bexiga como, por exemplo, a hiperdistensão, a infecção e a acção de medicamentos. As terminações nervosas simpáticas e parassimpáticas são terminações livres que contactam com as células musculares lisas através das varicosidades dos axónios[9]. Cada terminação nervosa eferente tem múltiplas varicosidades de modo que, quando o potencial de acção atravessa o axónio e as suas ramificações, o neurotransmissor liberta-se, passando para várias células musculares[9,37]. Para haver contracção do detrusor, as terminações nervosas libertam a acetilcolina que se liga ao receptor na membrana celular pós-sináptica das células *pacemaker* do músculo liso. Como a maior parte das células do detrusor não tem inervação directa axonal, a transmissão do impulso faz-se através de apertadas junções que existem entre as células *pacemaker* e as células vizinhas do detrusor, gerando despolarização destas e contracção

em cadeia do detrusor. As junções intercelulares são susceptíveis de ruptura por hiperdistensão. O processo cicatricial daí resultante faz-se por deposição de colagéneo o que interfere com a capacidade contráctil do detrusor e dá como resultado final o aumento de volume residual[3]. Alguns estudos das terminações nervosas efectuados na uretra humana confirmam um modo de funcionamento idêntico ao descrito para o detrusor[9]. A maior parte das terminações nervosas na bexiga são amielínicas[37].

Estudos ultraestruturais definiram a relação dos axónios com as células musculares vésico-uretrais revelando que muitas células musculares tem junções neuro-efectoras colinérgicas, algumas ou muitas (dependendo da região) adrenérgicas e algumas colinérgicas e adrenérgicas[81]. Estes estudos revelaram ainda que em nenhum local da musculatura vésico-uretral existe uma relação nervo-músculo de 1:1, mesmo nas regiões densamente inervadas[9,81,82].

Neurotransmissores

O principal neurotransmissor libertado pelos neurónios pré-ganglionares do sistema nervoso autónomo é a acetilcolina (receptores nicotínicos)[83]. A nível pós-ganglionar são a noroadrenalina no simpático e a acetilcolina no parassimpático[3,18,22] que irá, a nível da bexiga e uretra, excitar os receptores muscarínicos (M_2 e M_3)[84]. O facto da contractilidade do detrusor não poder ser totalmente inibida, mesmo com altas doses de atropina, levantou a hipótese de haver transmissores parassimpáticos não colinérgicos, responsáveis em parte pela neurotransmissão na bexiga[3,36,84]. Os trabalhos realizados nesta área levaram à descoberta de uma extensa lista de substâncias que agem a nível do sistema nervosos central e periférico[22,55,85,86], provavelmente não só como neurotransmissores mas também como neuromoduladores e cotransmissores[23,31,36,72]. Sabe-se hoje que vários neurotransmissores podem ser sintetizados no mesmo neurónio[9]. O papel exacto da maioria destas substâncias a nível do sistema nervoso é no entanto ainda desconhecido. Dada a sua presença nas colunas laterais, pensa-se que tenham intervenção na modulação supraespinal ou segmentar dos reflexos autonómicos[87].

A sua existência deixa sobretudo antever uma maior complexidade do funcionamento do sistema nervoso autónomo, sugerindo que existem processos de coordenação e integração sofisticados tanto a nível dos nervos periféricos como a nível do SNC. É uma área em que se abrem novos campos de investigação farmacológica sobre os mecanismos de controlo neuronal do tracto urinário.

Sistema nervoso somático

A inervação somática para o rabdoesfíncter, o esfíncter anal e músculos estriados do soalho pélvico parte dos cornos anteriores da medula sagrada . O nervo pudendo, veículo desta inervação, origina-se nos segmentos sagrados de S2 a S4 [9,27,36,37,88,89] (sobretudo S2 e S3)[89]. Os motoneurónios que lhe dão origem agrupam-se numa região morfológica e histoquimicamente distinta dos outros motoneurónios, denominada núcleo de Onuf.

Os músculos que inervam têm actividade tónica basal que se mantém durante o sono e mesmo durante uma anestesia[90,91,92]. Há autores referindo que o núcleo de Onuf é semelhante ao núcleo parassimpático sagrado, com o qual está intimamente relacionado[32,93,94] e alguns estudos sugerem mesmo que o nervo pélvico transporta também ramos eferentes somáticos para o esfíncter externo uretral[26,93,95]. Gosling[96] afirma inclusivamente que o soalho pélvico é inervado pelo pudendo mas que a inervação somática do rabdoesfíncter é feita à custa de um ramo do nervo pélvico. O nervo pélvico transportaria assim não só fibras autonómicas, mas também fibras somáticas[96].

Com base em estudos histoquímicos efectuados no gato, chegou mesmo a ser proposta uma teoria de tripla inervação do rabdoesfíncter: simpática, parassimpática e somática[43]. O componente simpático adrenérgico desta tripla inervação é hoje reconhecido no homem, embora o componente parassimpático nunca tenha sido comprovado[31,35,49,97,98]. De facto, em estudos efectuados com técnicas histoquímicas[97,99-101] e ultraestruturais[98], foi confirmada não só a presença de placas motoras características da inervação do músculo estriado como contactos de superfície não especializados entre axónios adrenérgicos terminais e as miofibrilas do rabdoesfíncter.

Vias sensitivas

É sabido que é necessária uma informação sensitiva precisa, para que haja funcionamento coordenado dos órgãos pélvicos. As terminações sensitivas do detrusor são terminações livres, não especializadas, que estão distribuídas na mucosa, na submucosa e nos interstícios de colagéneo do detrusor[9]. Os nervos aferentes provenientes da bexiga e da uretra estão contidos em ramificações do plexo pélvico. Atingem a medula através dos nervos pélvicos e hipogástricos e dos correspondentes gânglios da raiz posterior. Nestes gânglios os neurónios são bipolares, com axónios centrífugos, geralmente mielinizados que veiculam a informação sensitiva dos órgãos e com axónios centrípetos que se projectam na medula [3,31]. A partir daqui existem muitas dúvidas acerca das vias e do destino final destas fibras[8,102]. Pensa-se que alguns neurónios sinapsam a nível sagrado com neurónios motores, formando arcos reflexos locais, outros seguem a via espinotalámica e outros os cordões posteriores até ao tálamo. A partir daí a informação que veiculam tornar-se-á consciente quando atinge a circunvolução parietal ascendente[8].

Estudos efectuados em animais demonstraram que a maior parte da informação sensitiva da bexiga e da uretra é transportada pelo nervo pélvico[103-107], havendo um pequeno número de fibras aferentes do tracto urogenital, sobretudo da base da bexiga[108], que seguem o nervo hipogástrico até aos gânglios das raízes posteriores dorsolombares[25,103,105,107,109,110]. A função dos aferentes simpáticos no controlo da micção é incerta. Algumas observações clínicas parecem demonstrar que, no homem, transportam informação nociceptiva do tracto urinário inferior[86].

Os aferentes mais importantes para iniciar os reflexos das fases de enchimento e miccional são os conduzidos pelo nervo pélvico até à medula. Estes aferentes são

constituídos por pequenas fibras mielinizadas (Aδ) e por fibras amielinicas (C) que transportam os impulsos dos receptores de tensão e dos nociceptores da parede vesical. Estudos electrofisiológicos realizados no gato demonstraram que os aferentes de tensão vesicais Aδ respondem não só à distensão passiva mas também à contracção activa da bexiga[109,111,112]. Estes receptores parecem estar localizados no colagéneo que rodeia as fibras musculares, enquanto que os receptores da dor, temperatura e toque se encontram na mucosa e submucosa[3]. Qualquer lesão que interfira com os receptores de tensão produz défice da excitação reflexa com resultante arreflexia do detrusor. O limiar da pressão intravesical para activação destes aferentes oscila entre 5 a 15 mmHg o que está de acordo com as pressões com as quais é referida habitualmente pelas pessoas, a primeira sensação de repleção durante a cistometria.

Adicionalmente, alguns autores referem que os aferentes do esfíncter externo da uretra, do pénis, dos canais deferentes, vesículas seminais e próstata são conduzidos pelo nervo pudendo para a medula sagrada[3,25,32,93,94]. Groat afirma inclusivamente que a sensibilidade uretral responsável pelas sensações de temperatura, dor e passagem de urina é conduzida pelo nervo pudendo para a medula lombossagrada e que estas fibras aferentes juntamente com as do esfíncter estriado têm uma influência modulatória na micção[86]. No entanto, outros autores negam esta evidência, particularmente em relação ao rabdoesfíncter, alegando que esta inervação aferente continua por provar, uma vez que este músculo não possui fuso muscular, estrutura responsável pela transmissão dos impulsos aferentes no músculo estriado[96,113]. Os defensores das aferências do pudendo referem que as projecções das aferências do nervo pélvico e do pudendo se sobrepõem a nível medular, permitindo a integração entre a actividade somática e parassimpática[32,94,107].

Arcos reflexos miccionais

Várias funções das vísceras pélvicas são reguladas por vias neuronais localizadas no cérebro, medula lombo-sagrada e gânglios periféricos. Muitas destas funções são completamente dependentes do controlo do SNC e requerem a coordenação de mecanismos eferentes e aferentes, somáticos e autonómicos.

Guyon[114], no início do século, foi o pioneiro do conceito dos reflexos miccionais, conceito este desenvolvido por vários autores nestes quase cem anos. Até agora, pelo menos 32 reflexos primários directamente relacionados com a micção foram descritos[46], para além de reflexos auxiliares relacionados com a regulação ou coordenação dos reflexos primários[110,115]. Apesar destes reflexos poderem ser úteis conceptualmente, não explicam a verdadeira dinâmica da micção. Para além disso, muitos deles assentam sobre conceitos anatómicos e neurofisiológicos obsoletos[31]. Várias tentativas foram efectuadas ao longo das últimas décadas no sentido de simplificar a explicação dos reflexos miccionais. Um dos conceitos que aparece ainda nomeado nos mais recentes livros de texto acerca do sistema nervoso autónomo, é o conceito de Bradley de que, para fins clínicos, o controlo

do SNC sobre a bexiga é composto por quatro arcos reflexos ou circuitos interactivos[2,3,116]. A relação entre estes quatro circuitos faz depender o sucesso da função de um deles da integridade dos outros. Trata-se certamente de uma visão ainda incompleta da realidade, mas que permite já compreender alguns quadros clínicos e definir uma possível lesão anatómica causadora de disfunção vésico-esfincteriana.

O primeiro arco reflexo estende-se do núcleo protuberâncial do detrusor à região dorso-medial do lobo frontal. Lesões que envolvam este circuito no homem (lobo frontal e gânglios da base), libertam o núcleo protuberancial do controlo voluntário e dão origem a uma hiperreflexia. As suas vias axonais só foram no entanto definidas em animais e para já é apenas suposto que existam vias análogas no homem[2,9]. Urodinâmicamente, verifica-se a integridade deste circuito pela capacidade do paciente inibir voluntariamente contracções do detrusor[3].

O segundo arco reflexo, mielopontomedular, estende-se da bexiga ao núcleo protuberâncial do detrusor e regressa aos motoneurónios sagrados do detrusor[2,3,9]. Esta via foi bem definida em animais por estudos electrofisiológicos[116]. No homem, a evidência da sua interrupção manifesta-se por hipereflexia. Pensa-se que esta via funciona como interruptor (liga e desliga). É activada por um nível crítico de actividade aferente que provem dos receptores de tensão da bexiga e amplifica os estímulos eferentes de modo que as contracções do detrusor sejam de duração suficiente para o total esvaziamento vesical. Este interruptor é por sua vez modulado por influências excitatórias e inibitórias do diencéfalo e do córtex cerebral. É a via envolvida na micção voluntária[86], podendo ser demonstrada urodinâmicamente quando o doente, sob pedido, contrai voluntariamente o detrusor.

O terceiro arco reflexo vem dos aferentes pélvicos do detrusor para o núcleo do pudendo. Este arco reflexo foi definido em animais e no homem. Os impulsos sensitivos da bexiga evocados pelo aumento da sua distensão, suprimem os impulsos tónicos dos axónios motores do pudendo que inervam o esfíncter estriado uretral[2]. A supressão da resposta evocada do esfíncter uretral e anal devido à distensão da bexiga reflecte o efeito deste arco[117].

O quarto arco reflexo consiste na realidade em duas porções: uma relacionada com a inervação supramedular e outra com a inervação segmentar do esfíncter externo uretral. O componente supramedular integra vias sensitivas originadas nos fusos musculares e nos tendões da musculatura do soalho pélvico. Estes axónios seguem as colunas posteriores e daí atingem o tálamo. Do núcleo talâmico um novo grupo de axónios estende-se até à área do pudendo, no córtex sensoriomotor. As projecções motoras originam-se na área cortical do pudendo, atravessam a cápsula interna, o tronco cerebral e as colunas laterais da medula terminando por sinapse no núcleo pudendo sagrado. A porção segmentar deste circuito é constituída por axónios sensitivos provenientes dos fusos musculares e

dos tendões do soalho pélvico que sinapsam com os motoneurónios do pudendo. Os neurónios do pudendo dão origem a axónios eferentes que inervam os músculos do soalho pélvico. Os músculos do soalho pélvico têm os seus próprios elementos sensitivos no fuso, tal como acontece em qualquer outro músculo estriado. Se a micção voluntária não é apropriada no momento, impulsos motores causam a contracção dos músculos estriados peri-uretrais, de modo a prevenir a saída de urina. Se a micção é apropriada, o relaxamento ocorre. Uma influência adicional é exercida pelo sistema motor gama, que controla a sensibilidade destes elementos.

O circuito descrito fornece o controlo voluntário do esfíncter externo uretral. A integridade do esfíncter externo uretral pode ser demonstrada pelo seu estudo electromiográfico[3]. A via aferente da porção supra-espinal deste arco pode ser testada através da resposta cortical evocada à estimulação do nervo dorsal do pénis[7]. A integridade da via descendente pode ser avaliada por estimulação magnética transcraneana do córtex motor[118]. A porção segmentar deste reflexo pode ser identificada pela latência da resposta evocada do esfíncter anal à estimulação do nervo dorsal do pénis[119].

Neurofisiologia do tracto urinário inferior

Como vimos, o tracto urinário inferior é regulado por centros e vias neuronais localizadas no cérebro, medula, gânglios autonómicos e nervos periféricos, algumas das quais pouco conhecidas no homem. Uma tal complexidade de mecanismos neuronais na regulação do tracto urinário inferior torna-o sensível a uma grande quantidade de lesões, doenças e produtos químicos que afectam o sistema nervoso. A bexiga tem a particularidade de, apesar de ser constituída essencialmente por músculo liso e ser um órgão involuntário, estar submetida a controlo central. Na realidade o controlo voluntário na função vesical e uretral requer a participação dos centros corticais[84].

É agora fácil perceber a importância que o conhecimento da neurofisiologia do tracto urinário tem para se entender o seu funcionamento e a sua disfunção. Como revimos atrás, o tracto urinário inferior recebe tripla inervação: simpática, parassimpática e somática com os respectivos neurónios aferentes e eferentes. Iremos ver qual a importância relativa de cada um deles na fase de repleção vesical e na fase miccional.

Fase de repleção vesical

Segundo Elbadawi[31] há cinco requisitos fundamentais para que a urina seja armazenada na bexiga de uma forma normal e eficaz: (1) distensibilidade ou *compliance* da bexiga normal; (2) estabilidade vesical; (3) continência uretral; (4)competência das junções uretero-vesicais (inexistência de refluxo ureteral); (5) sensibilidade normal.

Distensibilidade ou compliance da bexiga normal

Uma distensibilidade ou *compliance* normal permite uma repleção progressiva a velocidade fisiológica, até ao máximo da capacidade, com aumento quase imperceptível da pressão intra-vesical[81,120]. A *compliance* é um valor que traduz a relação entre o volume e a pressão[31]. A alta *compliance*, durante as fases iniciais de enchimento, é devida sobretudo às propriedades físicas (músculo e septos) e biomecânicas (viscosidade: colagéneo; elasticidade: músculo) do corpo do detrusor[36,50,121].

A *compliance* pode ser alterada por mudanças na viscoelasticidade ou na actividade tónica do detrusor[31,121,122]. A modificação da influência neuronal pode envolver o sistema nervoso central, periférico ou os mecanismos de interacção intrínsecos simpático/ parassimpático, incluindo a influência neuromoduladora dos neuropéptidos.

Estabilidade vesical

A estabilidade vesical é uma garantia contra o desenvolvimento de contracções involuntárias do detrusor que poderiam levar à perda de urina durante a fase de repleção, com consequente incontinência[81,123,124]. Esta estabilidade, a partir de determinada pressão de enchimento, é mantida principalmente pela supressão dos impulsos excitatórios neuronais para as células musculares do detrusor e pelas propriedades inerentes de excitabilidade dessas células[125]

A supressão da influência neuroexcitatória é conseguida pelos mecanismos neuromodeladores simpáticos e pelos mecanismos de interacção simpáticos/ parassimpáticos. Alguns estudos efectuados em animais demonstraram que a estimulação simpática para o tracto urinário inferior se mantém activa durante a fase de repleção pensando-se que o mesmo poderá acontecer no homem [50,62,126-128].

A actividade simpática é iniciada, pelo menos em parte, por um reflexo medular intersegmentar sacro-lombar (existente em animais e que se pensa existir no homem) e é desplotada pelos aferentes vesicais do nervo pélvico. Este reflexo causa inibição da transmissão parassimpática ganglionar[25,31,36,50,129,130,131] diminuindo a contractilidade da bexiga e aumenta a resistência uretral, por estimulação dos receptores α-adrenérgicos do músculo liso.[2,36,50] O relaxamento do detrusor por activação dos receptores beta é ainda de considerar[36,50]. No homem, a resposta simpática que parece predominar é o aumento da actividade α-adrenérgica no colo vesical[62]. O reflexo vésico-simpático representa um mecanismo de *feedback* negativo que leva a que cada aumento de pressão vesical induza um aumento da actividade inibitória para a bexiga, permitindo-lhe acomodar-se a grandes volumes de urina sem grande aumento de pressão intravesical[127,128].

Algumas experiências efectuadas em animais verificaram que o bloqueio cirúrgico ou farmacológico das vias simpáticas pode reduzir a resistência uretral, a capacidade e a *compliance* vesical e aumentar a frequência e a amplitude das contracções vesicais[126]. Depois da observação de Learmonth[129] e Wein[132] de que a ablação cirúrgica da inervação simpática da bexiga no homem não produzia um efeito mensurável na actividade reflexa do detrusor, muitos autores pensam que o sistema nervoso simpático tem um papel menor no funcionamento da bexiga humana.

Hoje sabe-se que para que haja micção não é necessária integridade do simpático[24,25]. O principal papel do simpático parece ser a manutenção do encerramento urinário e a participação na emissão seminal[32].

Continência uretral

A contracção tónica do músculo liso uretral sob a influência dos receptores α-adrenérgicos simpáticos é um factor crucial para o armazenamento de urina[36,46,50,133-135]. Esta contracção fecha o meato uretral interno e mantém a uretra coaptada de modo a manter a continência. No homem, a contracção do músculo liso da cápsula prostática, conjuntamente com o músculo liso uretral, contribui para o mecanismo de continência[36,120]. Este, é coadjuvado pelo arranjo arquitectural das fibras musculares da base do detrusor que, ao serem estiradas durante a repleção, ajudam a manter a continência. O rabdoesfíncter também contribui para a manutenção da continência, pela actividade tónica das suas fibras lentas[31,36,135]. Durante a repleção vesical os seus motoneurónios são activados pelos aferentes vesicais, sobretudo a partir do momento em que a pressão intravesical crítica é atingida, levando ao aumento reflexo gradual da actividade do esfíncter estriado[86,62,136].

Os factores anatómicos extrínsecos de ligação e suporte, a estrutura do soalho pélvico, assim como factores estruturais intrínsecos da uretra também participam na manutenção da continência, sobretudo na mulher (vascularização submucosa, fibroelasticidade do tecido uretral, deformabilidade das paredes da uretra, integridade da mucosa)[36,137-144].

Competência da junção uretero-vesical

A estimulação α-adrenérgica do simpático leva também à contracção das camadas musculares peri-ureterais que induz o encerramento dos ureteres e mantém a competência das junções uretero-vesicais impedindo o refluxo[46,133,134-139].

Sensibilidade normal

A sensibilidade é um elemento importante na fase de repleção. A necessidade de urinar surge quando o preenchimento vesical se aproxima da capacidade vesical. Se o momento não é adequado, a micção pode ser adiada. Isto é conseguido à custa da supressão da actividade parassimpática e activação da influência simpática o que permite maior distensão da bexiga enquanto se mantém a competência da junção uretero-vesical e da uretra. O aumento da actividade do rabdoesfíncter, gerado pela contracção das fibras rápidas e pela contracção dos músculos estriados peri-uretrais, tem provavelmente um papel coadjuvante na supressão miccional por inibição da contracção reflexa do detrusor[9]. Este reflexo parece ser mediado por neurónios sagrados[136]. Reciprocamente a actividade do esfíncter estriado cessa quando há actividade no núcleo motor do detrusor[145]. A reciprocidade de funcionamento entre o esfíncter estriado e o detrusor desaparece nos pacientes com lesões medulares completas, o que indicia que a coordenação e o controlo entre os dois requer uma actividade supraespinal[136]. A sensação de micção iminente ocorre quando a repleção vesical atinge a capacidade máxima. Nesta altura, a

micção pode ainda ser adiada por um curto período de tempo, pelo mesmo mecanismo[31,146].

Em resumo, no homem, a pressão vesical durante a fase de enchimento é mantida inicialmente a um nível baixo e constante, sobretudo devido a um fenómeno passivo dependente das propriedades do músculo liso e depois, por quiescência dos eferentes parassimpáticos, coadjuvada pela actividade simpática (inibição parassimpática, aumento da actividade dos β-receptores)[135]. Durante o enchimento vesical a actividade α-adrenérgica aumenta assim como a actividade electromiográfica do rabdoesfíncter o que se traduz no aumento da resistência uretral e contribui para a continência[135]. A fase de enchimento pode transitar para a fase de esvaziamento involuntariamente como acontece nas crianças antes dos dois anos ou voluntariamente como acontece normalmente nos adultos. Nesse momento o aumento das informações aferentes provenientes dos receptores de tensão da bexiga produz activação das vias eferentes parassimpáticas e inibição das vias simpáticas e somáticas, passando-se para a fase miccional[86].

Fase miccional

A micção pode ocorrer de forma voluntária ou involuntária, uma vez que há mecanismos reflexos medulares que podem originar contracção da bexiga e consequente micção[126,147-149]. Na maioria das espécies, este mecanismo é pouco desenvolvido ou ausente nos adultos com um sistema nervoso íntegro, mas é proeminente em recém-nascidos ou em adultos que sofreram uma lesão medular acima do nível lombo-sagrado[126,148-151]. No entanto é frequente nestes últimos a contracção do detrusor ser síncrona com a contracção do esfíncter externo, o que produz obstrução funcional à saída de urina, com consequente aumento do volume residual e predisposição para o aparecimento de infecções urinárias[112]. A coordenação viscerossomática do tracto urinário inferior parece portanto dependente de mecanismos de controlo supra-medulares[110,152].

Os reflexos medulares de micção são activados pelos aferentes dos receptores de tensão vesical e também pelos aferentes somáticos, particularmente os que têm receptores no períneo. As vias medulares medeiam somente a micção involuntária ou automática, enquanto que as vias mielopontomedulares estão envolvidas na micção voluntária[86].

Durante a micção, os requisitos fundamentais para o completo esvaziamento vesical são uma eficiente contracção do detrusor e um canal uretral aberto.

Alguns autores descrevem a fase miccional a iniciar-se pela cessação da actividade eléctrica do esfíncter externo seguida pela contracção do detrusor[86,112], mas para outros a contracção do detrusor é considerada o ponto de partida, o gatilho, para a sequência dos eventos da fase miccional[46,133,134,136]. De qualquer modo, para ser eficiente, esta contracção deve ser forte, rápida, sinérgica e sustentada[125,153]. Uma contracção forte é despertada e mantida pela maciça descarga parassimpática, com supressão simultânea

da influência simpática. Durante a micção é possível demonstrar electrofisiologicamente a existência de uma via que parte da bexiga através dos nervos pélvicos, atinge a medula, sobe até ao centro protuberancial da micção e regressa. Trata-se de uma via longa, reflexa, mielopontomedular. A existência de contracções coordenadas durante a micção parece depender das ligações ao centro protuberancial miccional e provavelmente a micção inicia-se quando as aferências da bexiga excedem um determinado limiar de actividade[154]. O arco reflexo mielopontomedular funciona como um processo de amplificação que assegura que a contracção do detrusor se mantenha forte, depois de iniciada a micção. O *feedback* positivo é-lhe dado pelo aumento da pressão da bexiga. As contracções do detrusor aumentam ainda mais a pressão vesical e excitam os receptores de tensão (fibras Aδ) que por sua vez reforçam a actividade da via reflexa através do centro protuberancial da micção[84,112]. Recentemente Jiang e Morrisson[155,156] abriram novos caminhos no estudo das aferências sensitivas ao descreverem, pela primeira vez, no rato, a existência de receptores de volume. Estes receptores, que são fibras do tipo Aδ e C, podem contribuir para a transmissão da sensibilidade vesical e para o esvaziamento vesical. Respondem ao volume vesical e à pressão durante a fase de repleção (não respondem à contracção do detrusor), podendo dar o sinal que informa o cérebro do volume vesical deixando de emitir potenciais de acção quando o volume residual é próximo de zero. A informação sensitiva pode ser importante para se saber que a contracção miccional foi eficaz, ao monitorizar o volume, independentemente de haver ou não contracção vesical. Pensa-se que são receptores da mucosa que respondem ao contacto entre as camadas opostas da referida mucosa quando a bexiga está vazia, informando os centros superiores que o volume residual é zero. É possível que estes receptores de volume possam contribuir como um estímulo adicional no controlo da contracção do detrusor durante a micção.

Sem este arco reflexo miccional a contracção do detrusor será fraca, de curta duração e descoordenada, uma vez que as vias descendentes induzem: inibição da transmissão do pudendo relaxando o esfíncter externo; inibição da transmissão simpática abrindo o colo vesical; facilitação da transmissão pós-ganglionar parassimpática com a consequente contracção do detrusor[62].

Quando há contracção do detrusor, o próprio arranjo anatómico das fibras musculares vésico-uretrais transforma a base do detrusor, plana na fase de enchimento, num funil, contribuindo para a abertura vesical[3,51]. Para que a uretra seja simultaneamente transformada num conduto aberto é necessário que haja supressão da actividade do rabdoesfíncter e dos mecanismos que mantém a actividade do músculo liso uretral[73,157]. Esta última é conseguida pela inibição da influência α-adrenérgica simpática uretral pelas terminações parassimpáticas, através de sinapses axono-axonais[46,125,134,158,159]. Ed McGuire[136] refere inclusivamente que o esfíncter liso uretral abre em consequência da actividade do detrusor. Por um lado pela alteração anatómica que a contracção do detrusor condiciona na saída vesical e por outro pela descarga colinérgica que inibe a actividade dos receptores adrenérgicos uretrais. Daqui resulta um relaxamento uretral com perda da pressão de encerramento. Já nos anos 70 era referido que a abertura do

colo vesical estava intimamente relacionada com a contracção da bexiga[160] e algumas décadas antes, nos anos 30, Denny- Brown referia que o esfíncter interno não podia abrir ou fechar voluntariamente, independentemente da contracção ou do relaxamento do detrusor. Dizia, que o esfíncter interno não conseguia abrir com aumento da pressão abdominal nem conseguia abrir antes de se iniciar a actividade do detrusor[161].Num estudo realizado recentemente utilizando urodinâmica ambulatória, os autores demonstraram que a queda na pressão uretral ocorre segundos antes do aumento da pressão intravesical[162]. As vias parassimpáticas do nervo pélvico parecem estar envolvidas no relaxamento da saída vesical, uma vez que a estimulação eléctrica dos nervos sagrados baixa a pressão uretral mesmo na presença de paralisia do esfíncter estriado uretral[75,76]. Mas a resposta nem sempre é linear. Por exemplo no gato, a resposta uretral à estimulação parassimpática depende do tónus basal uretral. Assim, observa-se relaxamento uretral quando existe um prévio tónus elevado à custa da activação dos receptores $alfa_1$ [163,164]. A resposta à estimulação parassimpática é a contracção, quando o tónus basal simpático é baixo[164]. Tudo leva a crer que os aferentes da bexiga iniciam um reflexo uretral mediado pelo nervo pélvico.

No homem há grandes evidências de que o esfíncter externo uretral relaxa, mesmo antes de se iniciar a miccção[165], sendo por isso referido por muitos autores como o primeiro evento miccional. Este relaxamento poderia ocorrer por controlo voluntário mas é mais provável que ocorra devido a um mecanismo reflexo originado na própria bexiga, uma vez que também ocorre nalgumas lesões medulares[110]. A ideia de que algum sinal da bexiga, nomeadamente o início da actividade do detrusor gerado pela descarga parassimpática, induza o relaxamento do rabdoesfíncter antes de desencadear o arco reflexo miccional é sugestiva da existência de um mecanismo reflexo medular[112,136]. Para além do rabdoesfíncter há também relaxamento do soalho pélvico e do esfíncter anal[136]. É sabido que em gatos com um neuroeixo íntegro, pelo menos parte do processo que envolve o relaxamento do esfíncter estriado uretral depende de uma via que se estende do centro miccional protuberâncial até aos motoneurónios do pudendo que inervam o esfíncter estriado uretral. Esta via parece seguir um trajecto paralelo à via descendente do arco mieloontomedular que activa os neurónios parassimpáticos que inervam a bexiga e que são activados durante a micção[166,167].

Pensa-se que os motoneurónios do núcleo de Onuf são normalmente inibidos durante a micção por duas vias: uma medular, e a outra que envolve um ou mais componentes supramedulares. Num estudo recente efectuado em animais com lesões medulares crónicas verificou-se que metade dos animais desenvolviam dissenergia vesico-esfincteriana, enquanto que os outros possuíam bexigas automáticas mas sinérgicas. Curiosamente é referido que os animais que apresentavam dissenergia mostravam baixo tónus do nervo pudendo e portanto a única alteração que poderia ocorrer durante a micção seria o aumento do tónus do esfíncter. Nos animais sinérgicos, o tonus basal do pudendo era alto e o esfíncter relaxava-se durante a contracção do detrusor. Estes autores concluíram que a ocorrência de sinergia dependia da existência de uma actividade tónica basal dos motoneurónios que inervam o esfíncter[112].

Experiências efectuadas no rato demonstraram que a inibição da actividade esfíncteriana ocorre quando há aumento da actividade nos nervos pélvicos, o que prova que nalgumas circunstâncias a inibição do esfíncter acompanha a estimulação parassimpática vesical[166-169]. Sabe-se que, nos gatos, a excitabilidade dos motoneurónios do pudendo está grandemente diminuída durante a micção[170]. Recentemente foi confirmada por alguns autores[167] a influência da micção nos reflexos do pudendo e explicada qual a base fisiológica para esta inibição. Primeiro os motoneurónios do pudendo estão hiperpolarizados durante a micção com resultante diminuição da excitabilidade, segundo as vias eferentes para estes motoneurónios são também moduladas de modo a reduzir o grau de despolarização por elas induzido.

O que parece acontecer é que a diminuição da actividade eléctrica do esfíncter externo é o achado visível mais precoce na micção mas, para que possa ocorrer, devem existir previamente impulsos parassimpáticos que funcionam como gatilho que desplota todo o processo.

O rabdoesfíncter mantém-se seguidamente inactivo durante toda a micção [36,46,86,134], sendo esta inibição parcialmente dependente de mecanismos supramedulares, pelo que, pode ser fraca ou ausente nas secções medulares[110]. Na realidade há vias descendentes que, partindo da protuberância, inibem os motoneurónios do detrusor[83].

Uma micção ininterrupta requer a manutenção da contracção do detrusor e da abertura vésico-uretral. À medida que se vai aproximando o fim da micção, a contracção do detrusor diminui e o fim da micção torna-se iminente. O fim da micção é um evento largamente gerado e controlado pelo neuroeixo. Dá-se uma contracção voluntária do rabdoesfíncter, sobretudo das fibras rápidas, o que momentaneamente faz com que a pressão uretral ultrapasse a pressão do detrusor, interrompendo o jacto urinário[88]. Através de uma via reflexa a micção é assim interrompida associada à dissipação da influência parassimpática na musculatura vésico-uretral que vai sendo suplantada pelo estímulo α-adrenérgico que encerra a saída vesical[62,134]. A micção pode assim ser interrompida voluntariamente, em qualquer momento do seu curso, antes de terminar, por contracção voluntária do esfíncter externo.

Em resumo, o esvaziamento completo depende da manutenção da contracção do detrusor durante a fase miccional e do relaxamento síncrono dos músculos lisos e estriados uretrais. A contracção do detrusor é mantida por um mecanismo de *feedback* positivo que envolve os aferentes do nervo pélvico e o arco reflexo que passa na protuberância. Nalgumas espécies há receptores de volume para além dos receptores de tensão, cujas aferências contribuem para o esvaziamento vesical. Os motoneurónios do pudendo são inibidos desde o início da micção através de interneurónios medulares e pelo arco reflexo mielopontomedular por um mecanismo de *feedback* provavelmente com ponto de partida vesical.

O relaxamento do músculo liso da uretra é conseguido pela inibição da influência α-adrenérgica simpática uretral realizada pelas terminações parassimpáticas, através de sinapses axono-axonais.

Uma das perguntas que é lícito fazer quando se fala de micção é a seguinte:

É possível urinar só à custa de um aumento da pressão abdominal? Sabe-se que nas mulheres a micção pode ocorrer só à custa de aumento da pressão intraabdominal, isto é, sem contracção do detrusor, desde que acompanhado por um relaxamento do soalho pélvico[9,171]. Mas, normalmente, para que haja micção é necessária uma contracção coordenada da bexiga através de um mecanismo reflexo mediado neuronalmente com modificações no colo vesical e uretra proximal. A contracção do detrusor não ocorre como resposta ao aumento da pressão abdominal. Por isso o aumento de pressão vesical não significa capacidade para esvaziar a bexiga. Qualquer subida da pressão abdominal dá origem a uma resposta reflexa com contracção do soalho pélvico o que obviamente prejudica ainda mais a possibilidade de haver micção eficaz[136,160]. Normalmente, a micção só é conseguida com aumento da pressão abdominal, quando o colo vesical está aberto[160].

Bibliografia:

1. **Gjone R, Setekleiv J:** Excitatory and inhibitory bladder responses to stimulation of the cerebral cortex in the cat. Act Physiol Scand 59: 337-348, 1963

2. **Bradley WE, Yang CC:** Autonomic regulation of urinary bladder. *In* Low P. A. (ed): Clinical Autonomic Disorders. Mayo Foundation, Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1997, pp 117-127

3. **Bhatia NN:** Neurophysiology of Micturition. *In* Ostergard DR, Brent AE (eds): Urogynecology and Urodynamics, ed 3. Baltimore, William and Wilkins, 1991, pp 13-54

4 **Nathan PW, Smith MC:** The centrifugal pathway for micturition in the spinal cord. J Neurol Neurosurg Psychiatry 21:177-189,1958

5. **Nathan PW, Smith MC:** The centripetal pathway from the bladder and urethra within the spinal cord. J Neurol Neurosurg Psychiat 14: 262-280, 1951

6. **Hansen MV:** Cerebral evoked potentials after stimulation of the posterior urethra in man. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 77: 52-58, 110

7. **Haldeman S:** Pudendal evoked responses. Arch Neurol 39:280-283, 1982

8. **Buzelin JM:** Bases anatomiques de la physiologie vésico-sphinctérienne. *In* Urodynamique, Bas Appareil Urinaire. Paris, Masson, 1984, pp 3-18

9. **Bradley WE:** Physiology of urinary bladder. *In* Walsh PC, et al (eds): Campbell's Urology 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1988, pp 129-185

10. **Lewin RV, Dillard GV, Porter RW:** Extrapyramidal inhibition of urinary bladder. Brain Res 4: 301-307, 1967

11. **Murnaghan GF:** Neurogenic disorders of the bladder in Parkinsonism. Br J Urol 33:403-409, 1961

12. **Loewy AD:** Descending projections from the pontine micturition center. Brain Res 172: 533-538, 1978

13. **Satoh K:** Descending projection of the nucleus tegmentalis laterodorsalis to the spinal cord. Neurosci Lett 8: 9-15, 1978

14. **Satoh K:** Localisation of the micturition center at the dorso-lateral pontine tegmemtum of the rat. Neurosci Lett 8: 27-33, 1978

15. **Kuru M:** Nervous control of micturition. Physiol Rev 45:425-494, 1965

16. **Mackelm R:** Segmental and descending control of external urethral and anal sphincters in the cat. J Physiol 294: 105-122, 1979

17. **Sakakibara K:** The location of the paths subserving micturition: studies in patients with cervical myelopathy. J Auton Ner Syst 55:165-168; 1995

18. **Bradley WE, Yang CC:** Spinal Cord and Peripheral Nervous System. *In* Low P. A. (ed): Clinical Autonomic Disorders. Mayo Foundation, Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1997, pp 25 – 45

19. **Tang PC, Ruch TC:** Localisation of brain stem and diencephalic areas controlling the micturition reflex. J. Comp. Neurol 106-213, 1956.

20. **Buzelin JM, Labat JJ:** Physiologie de la continence et de la miction *In* Pélissier J, Costa P, Lopez S, Marés P (eds), Rééducation Vésico-Sphinctérienne et Ano-Rectale. Paris, Masson, 1992, pp 1-9.

21. **Yoshimura N, M Mizuta G, Kono S, Sasa M, Yoshuda O:** The dopamine D receptor

agonist SKF 38393 suppresses detrusor hiperreflexia in the monkey with parkinsonism induced by -methyl-4–phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). Neuropharmacology 4: 315-321,1993

22. **Hamill R:** Peripheral Autonomic Nervous System. *In* Robertson D, Low PA, Polinnnsky RJ (eds): Primer on the Autonomic Nervous System. San Diego, Academic Press Inc, 1996, pp 12-25

23. **Harati Y, Machkhas H:** Spinal Cord and Peripheral Nervous System. *In* Low P. A. (ed): Clinical Autonomic Disorders. Mayo Foundation, Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1997, pp 25 – 457

24. **de Groat WC, Booth AM:** Autonomic systems to the urinary bladder and sexual organs. *In* Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, Bunge R (eds): Peripheral neuropathy. Philadelphia, WB Sauders, 1984, pp 285-299

25. **Janig W, McLachlan EM:** Organisation of lumbar spinal outflow to distal colon and pelvic organs. Physiol Rev 67:255-277, 1987

26. **Andersson K-E, Sjogren C:** Aspects on the physiology and pharmacology of the bladder and urethra. Prog Neurobiol 19: 71-89, 1982

27. **Hattori T:** Bladder function in autonomic failure. *In* Bannister R (ed): Autonomic failure a textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system. Oxford, Oxford University Press, 1983, pp 237-248

28. **de Groat WC, Booth AM:** Physiology of the urinary bladder and urethra. Ann Int Med 92:312-315, 1980

29. **Downie JW:** The autonomic pharmacology of the urinary bladder and urethra: a neglected area. Trends Pharmacol Sci 2: 163-165, 1981

30. **Fèher E, Vajda J:** Sympathetic innervation of the urinary bladder. Acta Morphol 29: 27-35, 1981

31. **Elbadawi A:** Functional anatomy of the organs of micturition. Urol Clin North Am. Urodynamics I. 23: 177-210, 1996

32. **de Groat WC, Steers WD:** Neuro control of the urinary bladder and sexual organs: experimental studies in animals. *In* Bannister R (ed): Autonomic failure: a textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system. 2nd ed. Oxford, Oxford University Press1988, pp 196-222

33. **Lue TF, Zeineh SJ, Schmidt RA, Tanagho E:** Neuroanatomy of penil erection: its relevance to iatrogenic impotence. J Urol 131: 273-280, 1984

34. **Dail WG, Minorsky N, Moll MA, Manzanares K:** The hypogastric nerve pathway to penil erectil tissue: histochemical evidence supporting a vasodilator role. J Auton Nerv Syst 15: 341-349, 1986

35. **Gosling JA:** The distribution of noradrenergic nerves in the human lower urinary tract. Clin Sci 70(suppl14): 3s-6S, 1986

36. **Wein AJ:** Lower urinary tract function and pharmacologic management of lower urinary tract dysfunction. Urol Clin North Am. 14: 273-296, 1987

37. **Fletcher TF, Bradley WE:** Neuroanatomy of the bladder-urethra. J Urol 119:153-160, 1978

38. **Elbadawi A:** Ultrastructure of vesicourethral innervation II. Posganglionic axoaxonal synapses in intrinsic innervation of the vesicourethral lissosphincter: a new structural and

functional concept in micturition. J Urol 131:781-790, 1984

39. **Janig W:** Spinal cord integration of visceral sensory systems and sympathetic nervous system reflexes. Prog Brain Res 67:255-277, 1986

40. **Elbadawi A, Schenk EA:** A new theory of the innervation of urinary bladder musculature. Part 3. Posganglionic synapses in ureterovesico-urethral autonomic pathways. J Urol 105: 372-374, 1971

41 **Elbadawi A, Schenk EA:** Parasympathetic and sympathetic posganglionic synapses in ureterovesical autonomic pathways. Z Zellforsch 146: 147-156, 1973

42. **Schulman CC, Duarte-Escalante O, Boyarsky S:** The ureterovesical innervation. A new concept based on a histochemical study. Br J Urol 44:698-712, 1972

43. **Elbadawi A, Schenk EA:** A new theory of innervation of bladder musculature. Part 4. Innervation of vesicourethral junction and external urethral sphincter. J Urol 11:613-615, 1974

44. **Alm P:** Colinergic innervation of the human urethra and urinary bladder. Acta Pharmacol Toxicol 43: 56-62, 1978

45. **Gilpin CJ, Dixon JS, Thompson SA, Gosling JA:** Autonomic ganglia in the wall of the adult human bladder. J Anat 134:596 P, 1982

46. **Elbadawi A:** Neuromorphologic basis of vesicourethral function. I Histochemistry, ultrastructure, and function of intrinsic nerves of bladder and urethra. Neurourol Urodyn 1: 3-50, 1982

47. **Gosling JA, Dixon JS, Jen PY:** The distribution of noradrenergic nerves in the human lower urinary tract. A review. Eur Urol 36 Suppl 1: 23-30, 1999

48. **Gosling JA, Dixon JS, Jen PY:** The distribution of noradrenergic nerves in the human lower urinary tract. A review. Eur Urol 36 Suppl 1:23-30, 1999

49. **Koyanagy T:** Studies on the sphincteric systems located distally in the urethra: the external urethral sphincter revisited. J Urol 124: 400-405, 1980

50. **Wein AJ:** Physiology of Micturition. Clinics in Geriatric Medicine 2: 689 – 699, 1986

51. **Bissada NK, Finkbeiner AE:** Concept of pharmacodynamics of urinary storage and micturition. Urology XVI: 118 -120, 1980

52. **Thind P, Lose G, Colstrup H, Anderson KE:** The effect of alpha-adrenoceptor stimulation and blockade on the static urethral sphincter function in healthy females. Scand J Urol Nephrol 26: 219-225, 1992

53. **Dwyer PI, Teele JS: Prazosin:** a neglected cause of genuine stress incontinence. Obst Gynecol 26: 117-121, 1992

54. **Bamark P, Kinn AC, Nergardh A:** Receptor function studies in specimens from the proximal human urethra obtained by transurethal resection. Urol Res 20: 55-58, 1992

55 **Wall LL, Norton PA, DeLancey JOL:** Pelvic anatomy and the physiology of the lower urinary tract. *In* Practical Urogynecology. Baltimore, Williams & Wilkins, 1993, pp 6-40

56. **Maggi CA, Santicioli P, Meli A:** Sympathetic inhibition of reflex activation of bladder motility during filling at a physiological-like rate in urethane anaesthetized rats. Neurol Urodyn 4: 37-45, 1985

57. **Maggi CA, Meli A.:** Modulation by ß–adrenoceptors of spontaneous contractions of rat urinary bladder. J Auton Pharmacol 1:255-260, 1982

58. **Creed KE:** The role of the hypogastric nerve in bladder and urethral activity of the

dog. Br J Pharmacol 65: 367-375, 1979

59. de Groat WC, Saum WR: Sympathetic inhibition of the urinary bladder and of pelvic ganglionic transmission in the cat. J Physiol 220: 297-314, 1972

60.de Groat WC, Saum WR: Synaptic transmission in parasympathetic ganglia in the urinary bladder of the cat. J Physiol 256:137-158, 1976

61. Roberts MM, Park TA: Pelvic floor function / dysfunction and electrodiagnostic evaluation. Physical Medicine and Reabilitation Clin Nort Am. Anatomic and technical issues in electrodiagnosis 9: 831-851, 1998

62. Blaivas JG: Pathophysiology of lower urinary tract dysfunction. Urol Clin North Am 12: 215- 224, 1985

63.Noto H, Roppolo JR, Steers WD, de Groat: Excitatory and inhibitory influences on bladder activity elicited by electrical stimulation in the pontine micturition centre in the rat. Brain Res 492: 99-115, 1989

64.Morrison JFB: The neural control of pelvic viscera. *In* Grundy D, Read NE (eds): Baillière's clinical gastroenterology international pratice and research. Vol 2, n°1: Gastrointestinal neurophysiology. London, Baillière Tindall, 1988, pp 63-84

65. Gilpin CJ, Dixon JS, Gilpin SA, Gosling JS: The fine structure of autonomic neurons in the wall of the human urinary bladder. J Anat 137:705-713, 1983

66. Crowe R, Burnstock G, Light JK: Intramural ganglia in the human urethra. J Urol 140: 183-187, 1988

67. Milner P, Crowe R, Burnstock G, Light JK: Neuropeptide Y and vasoactive intestinal polypeptide-containing nerves in the intrinsic external urethra sphincter in the areflexic bladder compared to detrusor-sphincter dyssynergia in patients with spinal cord injury. J Urol 138:888-892, 1987

68. Al Zuhair A, Gosling JA, Dixon JS: Observations on the structure and autonomic innervation of the guinea-pig seminal vesicle and ductus deferent. J Anat 120: 81-93,1975

69. Gosling JA, Thompson SA: A neurohistochemical and histological study of peripheral autonomic neurons of the human bladder neck and prostate. Urol Int 32:269-276, 1977

70.Gu J, Polak JM, Probert L, et al: Peptidergic innervation of the human male genital tract. J Urol 130: 386-391, 1983

71. Polak JM, Bloom SR: Localisation and measurement of VIP in the genitourinary system of man and animals. Peptides 5: 225-230, 1984

72. Hoyle CHV, Lincoln J, Burnstock G: Neural control of pelvic organs. *In* Rushton DN (ed): Handbook of Neuro-urology. New York, Marcel Dekkar, 1994, pp 1-54

73. McGuire EJ, Herlihy E: Bladder and urethral responses to isolated sacral motor root stimulation. Inv Urol 16:219-223, 1978

74. Andersson KE: The importance of the cholinergic system in neurourology. Eur Urol 34 Suppl 1: 6-9, 1998

75. Mc Guire EJ, Herlihy E: Bladder and urethral responses to isolated sacral motor root stimulation. Inv Urol 16: 219-233, 1978

76.Torrens MJ: Urethral sphincteric responses to stimulation of the sacral nerves in the human female. Urol Int 33:22-26, 1978

77. Brindley GS, Craggs MD: The effect of atropine in the urinary bladder of baboon and man. J Physiol 256:55 P, 1975

78. **Craggs MD, Rushton DN, Stephenson JD:** A putative non-colinergic mechanism in urinary bladders of New but not Old Word primates. J Urol 136:1348-1350,1986

79. **Cullumbine H, McKee WHE, Creasy NH:** The effects of atropine sulphate on healthy male subjects. Q J Exp Physiol 40:309-319, 1955

80. **Fitzmaurice H:** Micturion disturbance in Parkinson's disease. Br J Urol 57: 652-656, 1985

81. **Elbadawi A:** Functional pathology of urinary bladder muscularis: The new frontier in diagnostic pathology. Semin Diagn Pathol 10:314-354,1993

82. **Elbadawi A, Meyer S:** Morphometry of the obstructed detrusor. Review of the issues. Neurourol Urodyn 8:163-171, 1989

83. **McLoughlin J, Abel PD, Shaikh N, et al:** Visual analogue scales distinguish between low urinary flow rates due to impaired detrusor contractility and those due to bladder outflow obstruction. Br J Urol 66: 16, 1990

84 **Chai TC, Steers WD:** Neurophysiology of micturition and continence. Urol Clin North Am. Urodynamics I. 23: 221- 236, 1996

85. **Lincoln J, Burnstock G:** Autonomic innervation of the urinary bladder and urethra. *In* Maggi CA (ed): Nervous control of the urogenital tract. Chur: Harwood A Publishers, 1993 pp 33-68

86. **De Groat WC:** Neurophysiology of the pelvic organs. *In* Rushton DN (ed): Handbook of Neuro-Urology. New York, Marcel Dekkar, 1994, pp 55-93

87. **Benarroch EE:** Segmental analysis of neuropeptide concentrations in normal human spinal cord. Neurology 40:137-144, 1990

88. **Blaivas JG:** The neurophysiology of micturition: a clinic study of 550 patients. J Urol 127: 958-963, 1982

89. **Juenemann KP, Lue TF, Schmidt RA, Tanagho EA:** Clinical significance of sacral and pudendal nerve anatomy. J Urol 139: 74-80, 1988

90. **Kirby R, Fowler C, Gosling J, Bannister R:** Urethro-Vesical dysfunction in progressive autonomic failure with multiple system atrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 49: 554-562, 1986

91. **Kirby RS:** Studies of the neurogenic bladder. Annals of the Royal College of Surgeons of England 70: 285-288, 1988

92. **Kirby RS:** Autonomic failure and the role of the sympathetic nervous system in the control of lower urinary tract function. Clin Scien 70: 45s-50s, 1986

93. **Morita T, Nishizawa O, Noto H, Tsuchida S:** Pelvic nerve innervation of external sphincter of urethra as suggested by urodynamic and horseradish peroxidase studies. J Urol 131:591-595, 1984

94. **Thor KB, Morgan C, Nadelhaft I, Houston M, de Groat WC:** Organization of afferent and efferent pathways in the pudendal nerve of female cat. J Comp Neurol 288:263-279, 1989

95. **Donker PJ, Droes JTPM, Van Ulden BM:** Anatomy of the musculature and inervation of the bladder and urethra. *In* Chisholm GD, Williams DI (eds): Scientific foundations of urology. 2nd ed, London, William Heinemann Medical Books, 1982, pp 404-411

96 **Gosling JA:** The structure of the bladder and urethra in relation to function. Urol Clin North Am 6:31-38, 1979

97. Benoit G, Quillard J, Jardin A: Anatomical study of the inframontanal urethra in man. J Urol 139: 866- 868, 1988

98. Kumagai A, Koyanagi T, Takahashi Y: The innervation of the external urethral sphincter; An ultrastructural study in male subjects. Urol Res 15: 39-45, 1987

99. Crowe R, Burnstock G, Light JK: Adrenergic innervation of the striated muscle of the intrinsic external urethral sphincter from patients with lower motor spinal cord lesion. J Urol 141: 47-49, 1989

100. Crowe R, Burnstock G, Light JK: Spinal cord lesions at different levels affect either the adrenergic or vasoactive intestinal polypeptide-immunoreactive nerves in the human urethra. J Urol 140: 1412-1414, 1988

101. Crowe R, Moss HE, Chapple CR, et al: Patients with lower motor spinal cord lesion: A decrease of vasoactive intestinal polypeptide and substance P, but not neuropeptide Y and somatostatin-immunoreactive nerves in the detrusor muscle of the bladder. J Urol 145: 600-604, 1991

102. Dixon J, Gosling J: Structure and innervation in the human. *In* Torrens M, Morrison JFB (eds): The physiology of the lower urinary tract. Great Britan, Springer- Verlag, 1987, pp 3

103. Downie JW, Champion JA, Nance DM: A quantitative analysis of the afferent and extrinsic efferent innervation of specific regions of the bladder and urethra in the cat. Brain Resp Bull 12:735-740, 1984

104. Nance DM, Burns J, Klein CM, Burden HW: Afferent fibres in the reproductive system and pelvic viscera of female rats: anterograde tracing and immunocytochemical studies. Brain Resp Bull 21:701-709, 1988

105. Sharkey KA, Williams RG, Schultzberg M, Dockray GJ: Sensory substance P innervation of the urinary bladder: possible site of action of capsaicin in causing urine retention in rats. Neuroscience 10:861-868, 1983

106. Yokokawa K, Tohyama M, Shiosaka S, et al: Distribution of calcitonin gene-related peptide-containing fibres in the urinary bladder of the rat and their origin. Cell Tissue Res 244:271-278, 1986

107. Jancso G, Maggi CA: Distribution of capsaicin-sensitive urinary bladder afferents in the rat spinal cord. Brain Res 418:371-376, 1987

108. Benson JT: Clinical neurophysiological techniques in urinary and fecal incontinence. *In* Ostergard DR, Bent AE (eds): Urogynecology and Urodynamics. Theory and Practice (ed 4). Baltimore, Williams & Wilkins, 1996, pp 225

109. Jänig W, Morrison JFB: Functional properties of spinal visceral afferents supplying abdominal and pelvic organs, with special emphasis on visceral nociception. Prog Brain Res 67: 87-114, 1986

110. Torrens MJ, Morrisson JFG: Reflex control of the Lower Urinary Tract. *In* Torrens MJ, Morrisson JFG (eds): The Physiology of the Lower Urinary Tract: London, Springer-Verlag, 1987 pp. 193-236

111. Jänig W, Koltzenburg M: On the function of spinal primary afferent fibres supplying colon and urinary bladder. J Auton Nerv Syst 30(suppl): S89-S96, 1990

112. Morrison JFB: The Physiological Mechanisms involved in Bladder Emptying. Scand J Urol Nephrol Suppl 184: 15- 18, 1997

113. Elbadawi A, Atta MA: Ultrastructure of vesicourethral innervation IV. Evidence for somatomotor plus autonomic innervation of the male feline rhabdosphincter. Neurourol Urodyn 4:23-26, 1985

114. Guyon JF: Role de nerf erécteur sacré dans la miction normal. C R Soc Biol 52:712-713, 1900

115. Fall M, Lindstom S, Mazieres L: A bladder-to-bladder cooling reflex in the cat. J Physiol 427: 281-300, 1990

116. Bradley WE: Physiology of the urinary bladder. *In* Walsh PC et al (eds). Campbell's Urology. 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1986, pp 129-185

117. Bradley WE, Conway CJ: Bladder representation in the pontine-mesencephalic reticular formation. Exp Neurol 16: 237-249, 1966

118. Eardley I: A new technique for assessing the efferent innervation of the human striated urethral sphincter. J Urol 144:948-951, 1990

119. Andersen JT: Electrophysiological techniques for the study of urethral and vesical innervation. Scand J Urol Nephrol 10: 189-194, 1976

120. Elbadawi A: What role of the prostate in BPH-associated voiding dysfunction? Contemp Urol 6:29-37, 1994

121. Susset JG, Regnier CH: Viscoelastic properties of the bladder and urethra. *In* Yalla SV, McGuire EJ, Elbadawi A, Blaivas JG (eds): Neurourology and Urodynamics. Principles and Practice. New York, Macmillan Publishing Co, 1988, pp 106-121

122. Coolsaet BLRA: Bladder compliance and detrusor activity during the collection phase. Neurourol Urodyn 4: 263-273, 1985

123. Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM: Structural basis of geriatric voiding dysfunction. III. Detrusor overactivity. J Urol 150: 1668-1680, 1993

124. Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM: Structural basis of geriatric voiding dysfunction. IV. Bladder outlet obstruction. J Urol 150: 1681-1695, 1993

125. Elbadawi A.: Microstructural basis of detrusor contractibility. The 'MIN' approach to its understanding and study. Neurourol Urodyn 10: 77-85, 1991

126. De Groat WC, Booth AM, Yoshimura N: Neurophysiology of micturition and its modification in animal models of human disease. *In*: Maggi CA (ed): The autonomic nervous system .Vol 3. Nervous control of the urogenital system. London, Harwood Academic Publishers, 1993, pp 227-290

127. Edvardsen P: Nervous control of urinary bladder in cats: I. The collecting phase. Acta Physiol Scand 72: 157-171, 1968

128. de Groat WC, Lalley PM: Reflex firing in the lumbar sympathetic outflow to activation of vesical afferent fibres. J Physiol 226: 289-309, 1972

129 Learmonth JA: A contribution to the neurophysiology of the urinary bladder in man. Brain 54: 147-176, 1931

130. Satchell P, Vaughan C: Hypogastric nerve activity to the feline bladder during slow filling. J Auton Nerv Syst 25:41-47, 1988

131 Boczek-Funcke A, Habler H-J, Janig W, Michaelis M: Changes of activity in lumbar preganglionic neurones during slow urinary bladder filling in the cat. Neurosc Lett 110:97-101, 1990

132. Wein AJ, Levin RM, Barrett DM: Voiding function: relevant anatomy, physiology,

and phramacology. *In* Gillenwater JY, et al (eds): Adult and pediatric urology. Chicago, Year book Medical, 1987, pp 800-862

133. Buzelin JM: Physiologie vésico-sphinctérienne. *In* Urodynamique, Bas Appareil Urinaire. Paris, Masson, 1984, pp 19- 34

134. Elbadawi A.: Neuromuscular mechanisms of micturition. *In* Yalla SV, McGuire EJ, Elbadawi A, Blaivas JG (eds): Neurourology and Urodynamics. Principles and Practice. New York, Macmillan Publishing Co, 1988, pp 3-36

135. de Groat WC: Anatomy of the central neural pathways controlling the lower urinary tract. Eur Urol 34 Suppl 1: 2-5, 1998

136. McGuire Ed: Urethral sphincter mechanisms. Urol Clin North Am 6:39 – 49, 1979

137. Buzelin JM, Glemain P, Minaire P; The physiology of continence and physiopathology of urinary incontinence. *In* Steg A (ed): Urinary Incontinence. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1992, pp 41-53

138. DeLancey JOL: Anatomy of the female bladder and urethra. *In* Ostergard DR, Bent AE (eds): Urogynecology and Urodynamics, ed 3. Baltimore, Williams and Wilkins, 1991, pp 3-18

139. DeLancey JOL: Correlative study of paraurethral anatomy. Obstet Gynecol 68: 91-97, 1986

140. DeLancey JOL: Pubovesical ligament: a separate structure from the urethral supports ("pubovesical ligaments"). Neurourol Urody 8: 51- 61, 1989

141. DeLancey JOL: Structural aspects of the extrinsic continence mechanism. Obstet Gynecol 72: 296-301, 1988

142. Klutke CG, SiegelCL: Functional female pelvic anatomy. Urol Clin North Am 22: 487-498, 1995

143. Lose G: Simultaneous recording of pressure and cross-sectional area in the female urethra: A study of urethral closure function in healthy and stress incontinent women. Neurourol Urodyn 11: 55-89, 1992

144. Fidas A, Mac Donald HL, McInnes EA, Brown A, Chisholm GD: Neurophysiological measurements in patients with genuine stress incontinence of urine and the relation of neurogenic defects to the presence of spinal bifida occulta. Br J Urol 62: 46-50, 1988

145. Scott FB, Quesada EM, Cardus A. Studies on the dynamics of micturition: Observations on healthy men. J Urol 90: 425, 1963

146. Elbadawi A: Autonomic innervation of the bladder and urethra. *In* Proceedings of the 16th Cong Soc Int Urol, Paris, Doin, 1973, pp 311-316

147. de Groat WC: Nervous control of urinary bladder of the cat. Brain Res 87: 201-211, 1975

148. de Groat WC, Ryall RW: Reflexes to sacral parasympathetic neurones concerned with micturition in the cat. J Physiol 200: 87-108, 1969

149. de Groat WC, Kawatani M, Hisamitsu T, et al: Mechanisms underlying the recovery of urinary bladder function following spinal cord injury. J Auton Nerv Syst 30(suppl): S71-S77, 1990

150. de Groat WC, Nadelhaft I, Milne RJ, Booth AM, Morgan C, Thor K: Organisation of the sacral parasympathetic reflex pathways to the urinary bladder and large intestine. J Auton Nerv Syst 3:135-160, 1981

151. Thor K, Kawatani M, de Groat WC: Plasticity in the reflex pathways to the lower urinary tract of the cat during postnatal development and following spinal cord injury. *In*: Goldberger ME, Gorio A, Murray M (eds): Development and plasticity of the mammalian spinal cord. Fidia Research Series vol 3. Padova, Liviana Press, 1986, pp 65-80

152. Wein AJ, Barret DM: Voiding function and dysfunction: a logical and practical approach. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1988

153. Elbadawi A: Role of the detrusor in BPH-associated voiding dysfunction. Contemp Urol 6: 21-38, 1994

154. Van Asselt E, le Feber J, Van Mastrigt R: Threshold for efferent bladder nerve firing in the rat. Am J Physiol 276: R 1819-1824, 1999

155. Jiang W, Morrisson JFB: The effects of changing urinary composition on "silent" afferents in the rat bladder. J Physiol 476: 45P, 1994

156. Jiang W, Morrisson JFB: The effects of high urinary potassium concentration on pelvic nerve mechanoreceptores and "silent" afferents from the rat bladder. Adv Exp Med Biol 385: 237-239, 1995

157. McGuire EJ: The integration of bladder and urethral function. Transac Am Assoc Genitourin Surg 68. 38-42, 1977

158. Mattiasson A, Andersson K-E, Elbadawi A, et al: Interaction between adrenergic and cholinergic nerve terminals in the urinary bladder of rabbit, cat and man. J Urol 137: 1017-1019, 1987

159. Mattiasson A, Andersson K-E, Sjogren C: Adrenoceptors and cholinoceptores controlling noradrenaline release from adrenergic nerves in the urethra of rabbit and man. J Urol 131: 1190-1195, 1984

160. Yeates WK: Neurophysiology of the bladder. Paraplegia 12: 73-82, 1974

161. Denny-Brown D, Robertson EG: On the physiology of micturition. Brain 56:149-190, 1933

162. Van Waalwijk, Van Doorn ESC, Remmers A, Janknegt RA: Extramural ambulatory urodynamic monitoring during natural filling and normal daily activities: Evaluation of 100 patients. J Urol 146: 124-131, 1991

163. Craggs MD, Stephenson JD: The effects of parasympathetic blocking agents on bladder electrograms and function in conscious and anaesthetized cats. Neuropharmacology 21: 695-703, 1982

164. Slack BE, Downie JW: Pharmacological analysis of the responses of the feline urethra to autonomic nerve stimulation. J Auton Nerv Syst 8: 141-160, 1983

165. Tanagho EA, Miller ER: Initiation of Voiding. British Journal of Urology 42: 175-183, 1970

166. Fedirchuk B, Shefchyk SJ: Effects of electrical stimulation of the thoracic spinal cord on bladder and external urethral sphincter activity in the descerebrate cat. Experimental Brain Research 84: 635-642, 1991

167. Fedirchuk B, Downie JW, Shefchyk SJ: Reduction of perineal evoked excitatory postsynaptic potentials in cat lumbar and sacral motoneurons during micturition. Journal of Neuroscience 14: 6153- 6159, 1994

168. Morrison JFB, Sato A, Sato y, Yamanishi T: The influence of afferent inputs from skin and viscera on the activity of the bladder and the skeletal muscle surrounding the urethra

in the rat. Neuroscience Research 23: 195- 205, 1995

169. Garry RC, Roberts TDM, Todd JK: Reflexes involving the external urethral sphincter in the cat. J Physiol 149: 653-665, 1959

170. Sasaki M, Morrison JFB, Sato Y, Sato A: Effect of mechanical stimulation of the skin on the external urethral sphincter muscles in anaesthetised cats. Japanese Journal of Physiology. 44: 575- 590, 1994

171. McGuire EJ: Clinical evaluation of the female lower urinary tract. Urol Clin North Am 12: 225-229, 1985

4 - Funcionamento vésico-esfincteriano nas polineuropatias: conhecimentos actuais

Polineuropatia amiloidótica familiar

Desde a descrição inicial de Andrade[1] muito se tem investigado, apresentado e publicado sobre a doença. Surpreendentemente, muito pouco se sabe sobre as suas manifestações vésico-esfincterianas.

O conhecimento tem vindo a ser adquirido por etapas, degrau a degrau. Daí que os estudos anteriores sejam importantes, constituindo a base necessária à evolução, mesmo se incompletos. No artigo publicado na Brain por Corino de Andrade impressiona, para além da enorme perspicácia que permitiu juntar e interpretar as peças de uma doença nova, o rigor necessário para descrever com detalhe as alterações vésico-esfincterianas do seu caso 1: "distúrbios esfincterianos, micção só possível por vezes após um esforço e com atraso. Outras vezes involuntária, por exemplo, com a tosse. Ele ainda tem sensação de bexiga cheia e consciência da passagem de urina".

Nas décadas seguintes outra descrição das perturbações esfincterianas surge num artigo publicado em 1976 por Coutinho e Barbosa[2]: " Perturbações esfincterianas - Começam por dificuldade e necessidade de esforço no início da micção, por vezes com interrupção do jacto urinário, podendo chegar a quadros de retenção urinária com todo o cortejo de infecções de repetição. Nas fases mais avançadas, a parésia dos esfíncteres estriados leva à incontinência urinária e fecal, esta agravada pelos períodos de diarreia paroxística a que já nos referimos. Embora não sejam das mais precoces, estas perturbações constituem uma das mais graves limitações sociais do doente ainda ambulatório". Repete-se a ideia, já aflorada por Corino de Andrade, de que a incontinência ocorria quando havia lesão do esfíncter estriado.

Anos mais tarde, no maior artigo de revisão clínica efectuado sobre a PAF "Forty years of Experience With Type I Amyloide Neuropathy "[3], é curioso notar que, apesar de ser referido que 39,3% dos doentes ao fim do primeiro ano só têm sintomas de disfunção autonómica e que em 8,9% dos casos (nos homens) o primeiro sintoma é a impotência, não há referência a alterações vésico-esfincterianas como sintoma inicial. A retenção urinária é referida em 74,8% dos casos e a incontinência em 66%.

A disfunção vésico-esfincteriana é ainda uma alteração nem sempre mencionada, mesmo em artigos recentes, quando se fala de neuropatia autonómica na PAF[4,5].

Na literatura mundial só existem três artigos publicados acerca das alterações vésico-esfincterianas na PAF. Os dois primeiros referem-se a estudos realizados em doentes suecos na década de 70[6,7], o último foi efectuado em Espanha na década de 90 em 12 doentes de origem Portuguesa[8].

Aspectos clínicos

Andersson e colaboradores estudaram 34 doentes com PAF (24 homens e 10 mulheres). Encontraram retenção e incontinência simultânea em 10 casos, retenção em 9 casos e incontinência num caso. Em 14 doentes não possuíam informação acerca da presença de retenção ou incontinência. A sensação de bexiga cheia e de desejo de urinar estavam diminuídos. Durante a micção, só pequenos volumes eram urinados, dando a sensação de micção incompleta. Numa fase mais avançada, os doentes tinham perda de sensação de bexiga cheia associada a diminuição de vontade de urinar, o que levava à retenção de grandes volumes (500 a 1000 ml). A dificuldade de iniciar a micção foi também referida com jacto urinário lento e fraco. Alguns pacientes usavam a força abdominal para iniciar a micção, enquanto outros obtinham mau resultado com este método[6]. Noutro estudo a hesitação e a poliúria foram também referidos.[8]

Nos 11 doentes com incontinência por overflow, definida como perda involuntária de urina quando a bexiga estava distendida, a incontinência ocorreu em seis homens e cinco mulheres. Numa das mulheres com incontinência por overflow havia também incontinência de stress. Dezassete doentes não apresentavam incontinência, enquanto a informação relativa a este sintoma era incerta em seis casos. Os autores referem que as perturbações da micção ocorreram numa fase inicial da doença presumivelmente tão cedo como os sintomas da neuropatia periférica[6]. Vilaplana refere em doze doentes submetidos a transplante hepático, três deles previamente assintomáticos, retenção urinária aguda no pós-operatório, um com dilatação ureteral bilateral e insuficiência renal aguda, tratado com sucesso por algaliação. A ocorrência de retenção urinária pós-operatória na série de transplantes hepáticos por outras patologias foi inferior (2%) à do grupo com PAF (25%)[8]. Os autores pensam que a elevada percentagem de retenção nos doentes com PAF se deve à lesão prévia do detrusor associada à agressão cirúrgica e ao alectuamento prolongado.

Aspectos urodinâmicos

Na cistometria a capacidade média vesical encontrada por Andersson[7] foi significativamente maior que no grupo de controlo (664 +/- 123 ml), ao contrário da referida por Villaplana[8] (média: 432 ml; mínima 300; máxima 550ml). Em ambos os estudos há descrição, em alguns doentes, de ausência de sensação de repleção na capacidade vesical máxima, achado que os autores interpretam como secundário à deposição de substância amiloide nos nervos da parede da bexiga. Villaplana[8] encontrou durante a fase de repleção uma pressão intravesical baixa (7 a 14 cmH_2O), enquanto Andersson[7] detectou pressão superior ao normal (grupo controlo) acima de 350 ml de repleção. Esta alteração foi relacionada com o aumento de rigidez da parede da bexiga devida à deposição de substância amiloide na zona muscular do detrusor. A contracção do detrusor estava habitualmente ausente pela provável infiltração amiloide nos nervos

da bexiga, podendo contribuir para este achado a infiltração de substância amiloide no detrusor[7]. Havia tendência para a retenção[7], pelo que o volume residual chegou a ser 15% a 80% da urina total[8]. A retenção crónica poderia ter predisposto ao aparecimento de infecção no tracto urinário, com risco de pielonefrite[7]. A dissinergia vésico-esfincteriana é excluída por Villaplana[7].

A fluxometria revelou utilização em todos os doentes dos músculos abdominais para urinar[7] e um pico máximo de fluxo (peak flowrate) abaixo do normal pela deficiente função do detrusor[7,8]. Em seis, o aumento da pressão intravesical durante a micção foi idêntico à do aumento da pressão intragástrica. A maioria dos doentes não estava consciente da diminuição de sensibilidade vesical à repleção[7]. Na perfilometria o valor médio da resistência uretral encontrado foi superior (2,06 ± 2,87 mmHg) ao do grupo controlo (0,35 ± 0,25 mmHg)[7]. Há ainda referência a aparecimento de obstrução do colo vesical, interpretada como decorrente de alterações dos receptores alfa1 e alfa2 e perfil uretral com planalto prostático alto[8].

Como aquilo que se sabe sobre a disfunção vésico-esfincteriana na polineuropatia amiloidótica familiar é efectivamente pouco, é importante rever os conhecimentos actualmente existentes neste campo nas outras polineuropatias, nomeadamente na diabética, por ser o modelo que mais se aproxima da PAF.

Polineuropatia diabética

Os estudos da disfunção vésico-esfincteriana na diabetes são também relativamente escassos.

Aspectos clínicos

A presença de sintomas de disfunção urinária é descrita em 8% da população diabética[9] e o atingimento parece predominar nos doentes insulino-dependentes com diabetes juvenil[10,11,12] (alterações em 20 a 80% dos casos[13]). Esta opinião não é unanimemente aceite[14]. A disfunção urinária traduz-se por retenção urinária, incontinência ou combinação de ambos[9], aparecimento de jacto urinário fraco, hesitação, sensação de esvaziamento incompleto[15,16], nictúria e polaquiúria[16]. A diminuição ou ausência de sensação vesical[9,10,15,17] que leva a distensão da bexiga, descompensação do detrusor e retenção urinária[15,18] está também descrita, assim como o aumento do volume residual, a incontinência por overflow e infecções urinárias secundárias que podem levar a pielonefrites e insuficiência renal[13]. Os doentes não têm noção das suas alterações vésico-esfincterianas até sofrerem infecções urinárias de repetição, secundárias ao aumento do volume residual[9,10,19]. De facto, num estudo efectuado a 40 diabéticos assintomáticos do ponto de vista urinário, 19 revelaram grande capacidade vesical e diminuição da sensação à replecção[20].

Está descrito que as maiores alterações autonómicas ocorrem em doentes com diabetes mal controlada[21].

Aspectos urodinâmicos

Na cistometria é referida arreflexia do detrusor e diminuição ou ausência de sensação de bexiga cheia[10,13,22]. Há relatos da capacidade vesical chegar a dois litros em alguns doentes[13]. Noutros, com evidência clínica de doença vascular medular, foi encontrada hiperreflexia do detrusor[10].

Na fluxometria encontra-se baixo fluxo, tempo miccional prolongado, aumento do volume residual e padrão de utilização dos músculos abdominais[10,13].

Na perfilometria uretral os autores referem haver ausência de alterações do perfil uretral da responsabilidade da neuropatia diabética[10].

Os resultados do estudo urodinâmico (video-urodinâmica) são no entanto diferentes conforme se realizam no grupo que inclui doentes diabéticos com ou sem neuropatia (grupo I), ou só em doentes diabéticos com sinais de neuropatia periférica (grupo II). No estudo efectuado por Kaplan[16] num grupo de 183 doentes, todos com sintomas de disfunção urinária há pelo menos um ano, os autores encontraram: elevada capacidade vesical (média 485 ± 89,3 ml; mínimo 305ml; máximo 1350 ml), instabilidade do detrusor em 52% dos casos, diminuição de contractilidade do detrusor em 23% dos doentes, achados considerados como indeterminados em 11%, arreflexia do detrusor em 10%, compliance baixa em 24% e normalidade em 1% dos casos. No grupo de 47 pacientes com polineuropatia, encontraram: instabilidade do detrusor em 70% dos casos, obstrução uretral em 57%, achados indeterminados em 13%, arreflexia do detrusor em 30% e sinais de lesão sagrada em 66% dos casos.

Neste trabalho, os achados clássicos da cistopatia diabética não foram os mais frequentemente diagnosticados no estudo urodinâmico. Em 68 mulheres estudadas, encontraram três casos de incontinência urinária de stress simultânea. Em relação à hiperreflexia do detrusor, interrogam-se se seria inerente à própria diabetes ou secundária a outras condições urológicas concomitantes, tais como obstrução uretral. No entanto, encontraram uma incidência de instabilidade do detrusor similar nos homens que apresentavam e nos que não apresentavam obstrução uretral, assim como em mais de 40% das mulheres.

No mesmo sentido vão os trabalhos efectuados por Kitami e colaboradores[23]. Nos 173 estudos urodinâmicos realizados a diabéticos, encontraram diminuição de sensibilidade à repleção, traduzida por uma primeira sensação de vontade de urinar mais tardia e diminuição da pressão vesical máxima em 66,9% dos casos. Para além disso detectaram outras alterações, tais como bexiga hiperactiva (14,5%), baixa compliance (11%) e perda da coordenação vésico-esfincteriana (31,7%). Concluíram que é necessário efectuar estudo urodinâmico aos pacientes diabéticos com disfunção urinária antes de se iniciar qualquer terapêutica.

Aspectos imagiológicos

Há descrições de bexigas aumentadas e hidroureteres[24] em diabéticos. Um estudo utilizando a uretocistografia miccional, efectuado por Bartley[9] a 75 diabéticos, 28 homens e 47 mulheres, revelou que a micção começa com a descida do soalho pélvico e com a contracção do detrusor. Esta contracção leva a que o trígono se mova para trás e deste modo o colo vesical se abra. Quando a urina atinge o esfíncter externo, este começa a abrir. A sua função depende de um fluxo ininterrupto através do esfíncter interno. Mais de metade dos casos estudados apresentavam alterações da função esfincteriana, enquanto que a atonia da bexiga foi encontrada em 40%. A localização patológica do esfíncter interno e a retenção urinária por falta de abertura deste esfíncter foram estabelecidas em 25% dos casos. Nalguns deles o esfíncter externo contraía-se durante toda a investigação imagiológica, enquanto que noutros ocorriam contracções repetidas. As alterações do esfíncter interno eram significativamente mais frequentes nos homens, enquanto que os distúrbios do esfíncter externo foram encontrados com maior frequência nas mulheres. A incidência de bexiga grande e atónica foi maior nos doentes com alterações do esfíncter interno e por isso foi também maior nos homens. Não foi possível estabelecer a causa deste achado. O facto é que a maioria dos homens estudados eram mais novos que as mulheres (homens com mais de 45 anos foram excluídos pela possibilidade de terem hipertrofia prostática) e portanto com menor tempo de evolução da doença. Em ambos os sexos a retenção urinária ocorreu mais frequentemente e de modo significativo quando o esfíncter interno não funcionou apropriadamente. Na discussão deste artigo os autores referem que a disfunção neurogénica da bexiga pode ser estabelecida antes das outras vertentes da neuropatia.

Segundo Bradley, na diabetes os axónios sensitivos da bexiga são inicialmente afectados, mas o nervo pudendo mantém-se íntegro[10]. Uma vez que a diminuição da sensação de repleção vesical parece ser o primeiro factor causal da retenção urinária, constitui importante sintoma a detectar[15,18].

Pandisautonomia e disautonomia colinérgica

Uma outra causa, embora rara, de disfunção vésico-esfincteriana, provavelmente de origem auto-imune[25], é o atingimento isolado do sistema nervoso autónomo sob a forma de pandisautonomia na qual tanto o simpático como o parassimpático estão lesados, ou de disautonomia puramente colinérgica que afecta somente o parassimpático. Há pelo menos dois casos descritos de neuropatia autonómica associada a lupus eritematoso disseminado[26,27]. Por serem doenças raras, o número de casos estudado é muito pequeno. O seu estudo revela-se contudo de grande importância por poder trazer alguma luz sobre os papeis desempenhados pela inervação simpática e parassimpática do tracto urinário inferior.

Em ambas as doenças, pandisautonomia e disautonomia colinérgica, ocorre retenção urinária, mas não há incontinência[25,28]. O estudo electromiográfico do esfíncter estriado uretral não mostra alterações relativamente ao grupo controlo[25,29]. O estudo urodinâmico revela resposta normal à repleção vesical e colo vesical fechado na disautonomia colinérgica, e um aumento da pressão intravesical e colo vesical aberto na pandisautonomia[25,29,30]. Nas duas doenças a sensação de distensão vesical está conservada mas há perda completa da contracção voluntária[25,28]. Biópsias efectuadas nestes doentes revelaram ausência completa de nervos que contenham acetilcolinesterase na camada muscular, mas preservação parcial de nervos no subepitelium[25,28].

Síndrome de Guillain-Barré

Uma doença que durante vários anos foi considerada por muitos autores como não causadora de disfunção vésico-esfincteriana foi a polirradiculoneuropatia conhecida como síndrome de Guillain- Barré[31]. Estudos mais recentes apontam no entanto para a incidência de 25% de alterações vésico-esfincterianas[32]. Trata-se de uma doença desmielinizante que atinge as raízes e os nervos periféricos, sendo as suas manifestações em regra predominantemente motoras[33,34]. O processo inflamatório pode no entanto envolver outro tipo de fibras, nomeadamente as sensitivas e autonómicas[35]. O primeiro artigo publicado acerca das alterações cistométricas neste síndrome data de 1981[35]. Os autores relatam dois casos em que as alterações vésico-esfincterianas e as dificuldades em urinar são devidas a bexiga paralítica. O exame electromiográfico dos músculos peri-uretrais demonstrou num doente sinais de desnervação. Noutro estudo publicado em 1984[33] foram analisados do ponto de vista clínico e urodinâmico sete doentes com síndrome de Guillain-Barré. Em todos eles foi detectada retenção urinária com volumes residuais elevados, infecção recorrente do tracto urinário em quatro e incontinência em dois. Os sintomas mantiveram-se em média nove semanas (de 3 a 24 semanas). O estudo urodinâmico revelou em quatro doentes arreflexia do detrusor (teste positivo de betanecol) e ausência de relaxamento dos músculos do períneo. Destes, três evidenciavam sinais de desnervação na electromiografia dos músculos do períneo. Três outros doentes apresentavam hiperreflexia do detrusor, dois dos quais com sinal de Babinski bilateral e quadro de tetraparésia com reflexos osteotendinosos diminuidos[33]. Não se sabe exactamente qual a sua etiologia, mas voltou a ser referida num outro estudo mais recente[32]. Pôs-se a hipótese de ser decorrente de envolvimento do sistema nervoso central no síndrome de Guillain-Barré[33,36]. Tal como referido na literatura, alterações inflamatórias concomitantes da medula podem dar origem a sinal de Babinski e a hiperreflexia do detrusor[33,34,37,38]. Uma outra explicação aventada por alguns autores é que a hiperreflexia seja secundária a qualquer outra causa independente do síndrome de Guillain-Barré[31,33] ou mesmo a irritação dos nervos pélvicos relacionada com a lesão nervosa periférica[32]. Nenhuma destas hipóteses tem ainda qualquer tipo de confirmação. A sensação vesical, apesar de diminuída, existia em seis doentes e estava ausente num.

Dos sete pacientes, três (43%) apresentavam sinais de desnervação na electromiografia. Incontinência urinária secundária a hiperdistensão ou neuropatia do esfíncter, foi também relatada[39].

Pensa-se que, como os doentes com síndrome de Guillain-Barré podem apresentar outras disfunções autonómicas, a retenção urinária seja secundária ao envolvimento dos nervos parassimpáticos sagrados[31,35,39,40].

Bibliografia:

1. Andrade C: A peculiar form of peripheral neuropathy: familial atypical generalised amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. Brain 75: 408-427, 1952

2. Coutinho P, Barbosa AR: Aspectos neurológicos da PAF. Boletim do Hospital 1: 27-34, 1976

3. Coutinho P. Silva AM, Lima JL, Barbosa AR: Forty years of experience with type I amyloid neuropathy. Review of 483 cases. In Glenner GG, Costa PP, Freitas AF (eds): Amyloide and Amyloidosis. Amsterdam, Excerpta Medica, 1980, pp 88-98

4. Coelho T: Familial amyloid polyneuropathy: new developments in genetics and treatment. Current Opinion in Neurology 9:355-359, 1996

5. Suhr OB, Holmgren G, Steen L, Wikström L, Norden G, Friman S et al: Liver transplantation in familial amyloidotic polyneuropathy. Transplantation 60: 933-938, 1995

6. Andersson R, Hofer P-A: Genitourinary disturbances in familial and sporadic cases of primary amyloidosis with polyneuropathy. Acta med scand 195: 49-58, 1974

7. **Andersson R, Bjerle P:** Studies of urinary bladder dysfunction in amyloidosis with polyneuropathy. Acta med scand 197: 177-123, 1975

8. Villaplana GH, Rosino EH, Cubillana PL, Egea LA, Pertusa PM, Albacete MP: Corino-Andrade Disease (Familial Amyloidotic Polineuropathy Type I) in Spain: Urological and Andrological Disorders. Neurourology and Urodynamics 16: 55-61, 1997

9. Bartley O, Brolin I, Fagerberg S-E, Wilhelmsen L: Neurogenic disorders of the bladder in diabetes mellitus. A clinical- roentgenological investigation. 180: 187-198, 1966

10. Bradley WE: Diagnosis of urinary bladder dysfunction in diabetes mellitus. Ann Inter Med 92:323-326, 1980

11. Andersen JT, Bradley WE: Abnormalities of bladder innervation in diabetes mellitus. Urology 7: 442-448, 1976

12. Andersen JT, Bradley WE: Early detection of diabetic autonomic neuropathy. Diabetes 25:1100-1004, 1976

13. Hilsted J, Low P: Diabetic Autonomic Neuropathy. In Low PA (ed): Clinical Autonomic Disorders. Mayo Foundation, Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1997, pp 487-507

14. Ali ST: Measurement of the residual urine index in insulino-dependent and non-insulin dependent diabetic men with and without neuropathy. Acta Physiol Hung 85: 243-250, 1997

15. Ellenberg M: Development of urinary bladder dysfunction in diabetes mellitus. Ann Intern Med 92: 321-323, 1980

16. Kaplan SA, Te AE, Blaivas JG: Urodynamic findings in patients with diabetic cystopathy. J Urol 153: 342-344, 1995

17. **Turner WH, Brading AF:** Smooth muscle of the bladder in the normal and the diseased state: pathophysiology, diagnosis and treatment. Pharmacol Ther 75:77-110, 1997

18. **Motzkin D:** The significance of deficient bladder sensation. J Urol 100: 445-450, 1968

19. **Starer P, Libow L:** Cystometric evaluation of bladder dysfunction in elderly diabetic patients. Arch Intern Med 150: 810-813, 1990

20. **Buck AC, McRae CU, Reed PI, Chisholm GD:** The diabetic bladder. Proc R Soc Med 67: 81-83, 1974

21. **Faerman I, Glocer L, Celener D, et al:** Autonomic nervous system and diabetes: histological and histochemical study of the autonomic nerve fibbers of the urinary bladder in diabetic patients. Diabetes 22: 225-237, 1973

22. **Ueda T, Yoshimura N, Yoshida O:** Diabetic cystopathy: relationship to autonomic neuropathy detected by sympathetic skin response. J Urol 157: 580-584, 1997

23. **Kitami, K:** Vesicourethral dysfunction of diabetic patients. Jap J Urol 82: 1074-1077, 1991

24. **Frimodt- Moller C:** Diabetic cystopathy. A clinical study of the frequency of bladder. Dan Med Bull 23: 267-279, 1976

25. **Kirby RS, Fowler CJ, Gosling JA, Bannister R:** Bladder dysfunction in distal autonomic neuropathy of acute onset. J Neurol Neurosurg Psychiatry 48: 762-767, 1985

26. **Arruda W, Teive HAG, Ramina R, Wunder PW, Rocha LCA:** J Neurol Neurosurg Psychiatry 52: 539-540, 1989

27. **Hoyle C, Ewing DJ, Parker AC:** Acute autonomic neuropathy in association with systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 44: 420-424, 1985

28. **Kirby RS:** Studies of the neurogenic bladder. Annals of the Royal College of Surgeons of England 70: 285-288, 1988

29. **Kirby RS:** Autonomic failure and the role of the sympathetic nervous system in the control of lower urinary tract function. Clin Scien 70: 45s-50s, 1986

30. **Kirby RS, Fowler CJ, Gosling JA, Bannister R:** Urethral dysfunction in progressive autonomic failure and multiple system atrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 49: 554-562, 1986

31. **Osler LD, Siddel AD:** The Guillan-Barré syndrome. The need for exact diagnostic criteria. New Eng J Med 262: 964- 967, 1960

32. **Sakakabara R, Hattori T, Kuwabara S, Yamanishi T, Yasuda K:** Micturitional disturbance in patients with Guillain-Barré syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 63: 649-653,1997

33. **Wheeler JS, Siroky MB, Pavlakis A, Krane R:** The urodynamic aspects of the Guillain-Barré syndrome. J Urol 16: 917-919, 1983

34. **Haymaker W, Kernohan JW:** The Landry-Guillain-Barré syndrome: A clinicopathologic report of fifty fatal cases and a critique of the literature. Medicine 28: 59-61, 1949

35. **Kogan BA, Solomon MH, Diokno AC:** Urinary Retention secondary to Landry-Guillain-Barré syndrome. J Urol 126:643-644, 1981

36. **Swash M:** Clinical aspects of Guillian-Barré syndrome: a review. J Roy Soc Med 72: 670-674, 1979

37. **Lichtenfeld P:** Autonomic dysfunction in the Guillain-Barré syndrome. Amer J Med 50: 772- 774

38. **Siroky MB, Krane RJ:** Neurologic aspects of detrusor-sphincter dyssynergia, with references to the guarding reflex. J Urol 127: 953-955, 1982

39. **Marshall J:** The Landry-Guillain-Barré syndrome. Brain 86: 55-60,1963

40. **Gecow A, Pawela I:** Autonomic disturbances in the Guillain-Barré-Strohl syndrome in children. Pol Med J 10: 1230-1232, 1971

Segunda Parte

1- Objectivos do estudo

A escassez de conhecimentos, o grande número de dúvidas e o vazio de respostas terapêuticas em relação à disfunção vésico-esfincteriana na PAF (e na outra polineuropatia equiparável, a diabética), bem patenteadas no capítulo anterior, levaram-nos a realizar este trabalho. O objectivo do estudo é responder a um conjunto de questões. Delas damos parte a seguir, partindo das dúvidas levantadas pela revisão do estado actual do conhecimento nesta área para as questões que gostaríamos de esclarecer.

Clínica

Do ponto de vista clínico, foram descritas variadas manifestações. Na PAF, dificuldade em urinar ou em iniciar a micção, micção com esforço e com atraso, jacto urinário fraco e lento, retenção urinária, incontinência por *overflow*, parésia de esfíncteres com incontinência urinária e fecal, diminuição de sensação de bexiga cheia e diminuição de desejo de urinar, micção incompleta e infecções urinárias de repetição. Na polineuropatia diabética, para além de alterações clínicas quase sobreponíveis às descritas na PAF, há ainda referência a nictúria, polaquiúria e ausência por parte dos doentes da noção das suas alterações vésico-esfincterianas até sofrerem infecções urinárias de repetição secundárias ao aumento do volume residual.

Em relação às alterações clínicas descritas, os estudos realizados na PAF apresentam poucas explicações. A dificuldade em urinar é atribuída ao défice de contracção do detrusor, secundário ao atingimento das terminações nervosas eferentes ou à infiltração da substância amiloide no próprio músculo liso do detrusor. A incontinência é atribuída à hiperdistensão da bexiga, não havendo referência à existência de lesão concomitante do esfíncter liso ou estriado. A lesão do esfíncter estriado aparece no entanto nomeada como causa de incontinência.

Mediante estas explicações colocam-se à partida várias interrogações:

1 - Porque razão os doentes com polineuropatia, sobretudo as mulheres com envolvimento do esfíncter externo, não conseguem esvaziar eficazmente a sua bexiga recorrendo ao aumento da pressão intra-abdominal, se muitas das mulheres normais esvaziam habitual e completamente a sua bexiga só através desse aumento, associado ao relaxamento do esfíncter externo?

2 - Haverá outras alterações, para além do défice de actividade do detrusor, que expliquem a dificuldade de urinar e que dêem origem a aumento do volume residual, sensação de esvaziamento incompleto, polaquiúria, nictúria, infecções urinárias de repetição e incontinência urinária por overflow ?

3 - Em que fase de evolução da doença surgem as alterações vésico-esfincterianas?

4 - Os doentes apercebem-se desde o início dessas alterações?

5 - Qual a causa da dificuldade em urinar desde a fase inicial da doença?

6 - O que determina que, durante a evolução da doença, surja não só disúria mas também incontinência?

7 - Que relação terão a incontinência e a disúria com o atingimento do parassimpático, simpático e sistema nervoso somático?

8 - Será que a incontinência só surge quando está instalada a lesão do esfíncter externo ou haverá outras causas desencadeadoras?

9 - A insuficiência renal está de algum modo relacionada com a presença de bexiga neurogénica?

Urodinâmica

Também do ponto de vista urodinâmico várias constatações têm sido feitas. Na PAF, aumento da capacidade média vesical, diminuição ou mesmo abolição da sensação de repleção vesical, aumento da pressão intravesical durante a fase de enchimento, diminuição da pressão intravesical durante a fase de enchimento, aumento do volume residual, diminuição da capacidade contráctil vesical, baixo fluxo urinário, aumento da resistência uretral. A actividade electromiográfica durante a cistometria, praticamente não é relatada, excepto num caso em que os autores excluem a dissinergia vésico-esfincteriana e consideram ter encontrado anomalias clínicas e urodinâmicas que interpretam como devidas à obstrução do colo vesical. Nos doentes diabéticos com bexiga hiporrefléxica ou arrefléxica, considerando os achados clássicos da cistopatia diabética, os resultados são idênticos aos da PAF. Na diabetes há contudo um grande número de pacientes com sinais de hiperreflexia vesical, o que altera significativamente os resultados. No síndrome de Guillain-Barré é interessante registar que no estudo urodinâmico, para além de arreflexia do detrusor, está descrita ausência de relaxamento dos músculos do períneo.

Outro tipo de questões decorrem portanto destas afirmações:

1 - Qual a pressão intravesical durante a fase de repleção?

2 - O atingimento inicial é sensitivo ou motor, a nível do detrusor?

3 - Como se comporta o esfíncter externo durante as fases de enchimento e de esvaziamento vesical?

4 - Qual o perfil miccional destes doentes?

5 - Como se comportam as pressões uretrais no decurso da doença?

Imagiologia

Do ponto de vista imagiológico, encontrámos algumas referências. Na cistopatia diabética, a bexiga grande e atónica, a ausência de abertura do esfíncter interno em 25% dos casos e o aumento de actividade do esfíncter externo durante a tentativa de micção que leva à retenção urinária. Na pandisautonomia acresce a estes conhecimentos a presença de colo vesical aberto no estudo video-urodinâmico, que não é aparente na disautonomia colinérgica pura.

Duas perguntas mais terão de ser logicamente postas:

1 - Há alterações imagiológicas vésico-esfincterianas precoces?

2 - Como se comporta o colo vesical durante a tentativa de micção?

Contradições

Além de dúvidas, os estudos sobre polineuropatias sugerem algumas contradições. Em relação à pressão intravesical durante a repleção na PAF, há registos de aumento e registos de diminuição da pressão. Em relação ao colo vesical, há relatos de ausência de relaxamento e relatos de abertura do colo vesical. Em relação ao esfíncter externo, encontramos uma descrição de ausência de dissinergia e outra de ausência de relaxamento.

Dúvidas e contradições levaram-nos a empreender o estudo vésico-esfincteriano sistemático e protocolizado de uma série de doentes com polineuropatia amiloidótica familiar em várias fases evolutivas, visando encontrar resposta para algumas destas questões. Como objectivo final tínhamos a ambição de tentar estabelecer a sequência de atingimento dos sistemas simpático, parassimpático e somático.

2- Doentes e Métodos

Doentes

Caracterização da amostra

Idade de início da doença

Observaram-se 54 doentes, 28 do sexo masculino e 26 do sexo feminino, com uma média de idade de início da doença de 32,6 anos (fig 1), 30 para os homens e 34 para as mulheres. Foi excluído como *outlier* um homem com início da doença aos 65 anos. À excepção de dois, todos os doentes possuíam história familiar conhecida. Nos dois casos em que não era conhecida na família, um dos progenitores havia contudo falecido precocemente por outra causa.

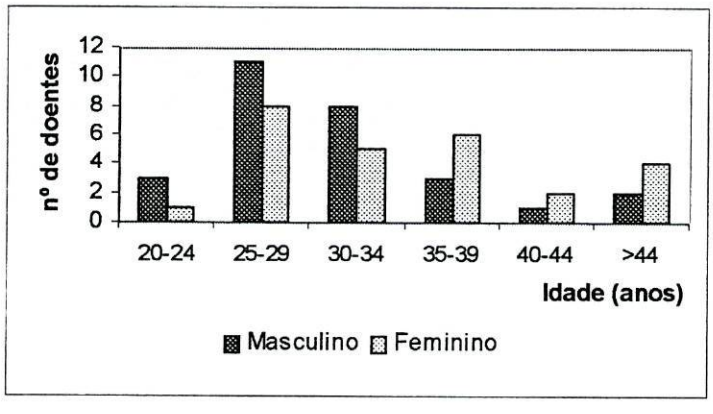


Fig 1 – Distribuição da idade de início por sexo

Idade à data da observação

À data da observação os doentes tinham em média 38 anos, 36 anos os homens e 40 anos as mulheres (fig. 2).

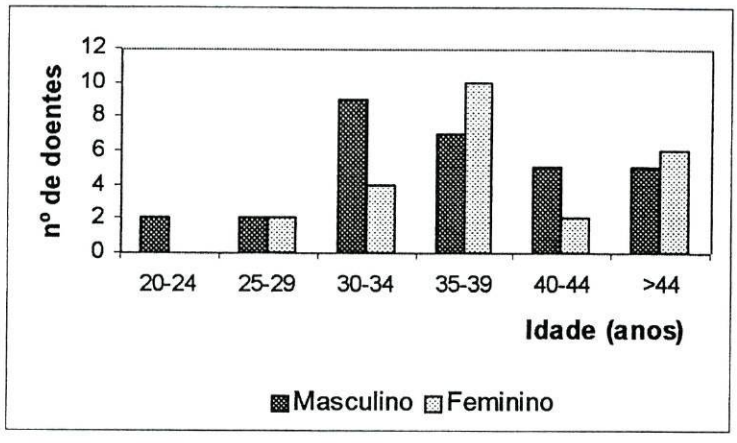


Fig 2 - Distribuição da idade à data da observação por sexo

Proveniência

Dos 56 doentes estudados, 34 foram oriundos da consulta do Centro de Estudos de Paramiloidose, 21 do Centros de Estudos e Apoio à Paramiloidose na Póvoa do Varzim e 1 foi enviado do Hospital de S. Sebastião, Vila da Feira

Critérios de inclusão

1. Autorização prévia do doente, após informação completa sobre o estudo a efectuar.
2. Confirmação do diagnóstico de polineuropatia amiloidótica familiar, através do teste bioquímico de identificação da presença de TTR^{Met30} no sangue.

Critérios de exclusão

Não foram incluídos no estudo doentes sujeitos a transplante hepático. Foram também excluídos doentes com outras lesões neurológicas centrais ou periféricas, alterações vésico-esfincterianas prévias ao início da doença, afecções da tiróide, alcoolismo crónico e doentes em algaliação continua. A plasmaferese não foi critério de exclusão.

Duração da doença e grupos evolutivos

No início do estudo, pretendia-se estudar três grupos de doentes: um com poucos anos de evolução (1 a 3), outro na fase intermédia (4 a 6 anos), e outro em fase avançada (com 7 ou mais anos de evolução), procurando uma distribuição homogénea em termos de sexo e idade de início nos três grupos.

À medida que o trabalho decorria o interesse dessa divisão foi-se tornando discutível. Por várias razões. A primeira, porque cerca de metade dos doentes apresentavam sintomas de disfunção urinária logo nos primeiros três anos da doença e não havia diferenças importantes a registar entre os doentes com mais ou menos tempo de evolução, a partir da fase média da doença. A segunda razão, porque no estádio mais avançado da polineuropatia, aquele que correspondia ao terceiro grupo, era difícil conseguir a colaboração dos doentes, não só pelo seu grau de dependência como pela ausência de esperança que manifestavam. E por fim, porque qualquer que fosse o critério utilizado na divisão da amostra em grupos de evolução, havia sempre manifesta arbitrariedade na fixação do tempo de duração de cada fase. Decidimos portanto tratar os doentes como um conjunto, reservando o faseamento da amostra por sexos e por tempo de evolução sempre que essa análise se revelasse útil para o esclarecimento do curso da doença. Nesta perspectiva foram estudados 17 doentes entre os 0 e os 3 anos de evolução (7 M, 10 H), 19 entre os 4 e 6 anos de evolução (10 M, 9 H) e 17 com mais de 6 anos de evolução (9 M, 8 H).

Métodos

O estudo incluiu a realização a cada doente de exames clínico, urodinâmico, ecográfico e analítico.

Exame clínico

O exame clínico foi efectuado segundo um protocolo expressamente elaborado para o efeito (Apêndice 1).

Depois da identificação foi inquirida a proveniência do doente, colhida a história e registado se o doente fazia plasmaferese e se estava inscrito para transplante hepático.

Anamnese

Na história da doença, para além da informação geral (idade e modo de início, cronologia dos sintomas decorrentes da neuropatia sensitiva e motora), foi feita a revisão minuciosa dos sintomas vésico-esfincterianos que trouxe as primeiras dificuldades. Os doentes, como muitas vezes acontece nas doenças crónicas, dificilmente recordavam com exactidão as alterações sintomáticas e, muitas vezes por défice cultural, não entendiam correctamente as perguntas. Na maior parte das vezes conseguiram no entanto enunciar a cronologia dos factos mais relevantes.

As alterações sexuais e intestinais foram também revistas, dada a coincidente inervação destes órgãos com o tracto urinário baixo, na tentativa de definir a cronologia

(simultaneidade ou escalonamento) das diferentes manifestações da disautonomia.

A revisão da medicação foi feita no sentido de identificar drogas, de ingestão habitual ou esporádica, que pudessem interferir com o funcionamento vésico-esfincteriano.

Antecedentes pessoais

Nos antecedentes pessoais foi dada especial atenção à identificação de outras patologias constantes dos critérios de exclusão.

Antecedentes familiares

Os antecedentes familiares confirmaram na quase totalidade dos doentes uma história familiar.

Exame físico geral

No exame físico foi primeiramente efectuado o exame geral, que incluiu registos do peso, altura e tensão arterial (TA) em repouso supino e ao fim de 1 e 5 minutos em posição ortostática. Quando os doentes já não possuíam capacidade de verticalização independente, a medida da TA foi realizada em plano inclinado. Considerou-se haver indícios de falência simpática quando a queda da TA foi acompanhada por sintomas de hipotensão ortostática[1]. Foi ainda despistada a existência na área lombo-sagrada de alterações cutâneas que pudessem alertar para a presença de disrafismo espinal.

Exame neurológico

Embora não conste do protocolo anexo, foi realizado a todos os doentes um exame neurológico que incluiu força muscular, reflexos osteotendinosos, sensibilidade superficial e análise de marcha.

Exame neuro-urológico

Foi efectuado a todos os doentes um exame neuro-urológico detalhado que incluiu avaliação do tónus anal, reflexo anal direito e esquerdo, reflexo bulbo-cavernoso (na mulher clítorido-anal), contracção voluntária do esfíncter anal, reflexo cremasteriano direito e esquerdo (só no homem) e sensibilidade táctil e dolorosa dos dermatomos sagrados (S2 a S5). Na mulher, foi ainda testada a força de contracção dos músculos elevadores do soalho pélvico e efectuado o despiste de ptose pélvica, factores que podem contribuir para a instalação de incontinência. A força dos músculos elevadores do soalho pélvico foi cotada de 0 a 5 (Quadro II). Foi considerada normal a força de grau 4 ou 5 e diminuída se igual ou inferior a 3.

Quadro I. Cotação da força de contracção dos músculos do soalho pélvico

0	Ausência de contracção visível ou palpável
1	Contracção muito fraca, difícil de detectar pelo dedo do examinador
2	Contracção fraca mas facilmente perceptível
3	Contracção facilmente perceptível mas que não pode ser mantida contra moderada oposição do dedo do examinador
4	Contracção moderada que não consegue resistir a intensa oposição do dedo do examinador
5	Contracção máxima; forte resistência à oposição

Carta miccional

Foi ainda pedido aos doentes que efectuassem, durante 48 horas do seu dia a dia habitual, uma carta miccional. Para tal, foi-lhes solicitado que registassem a totalidade dos líquidos ingeridos incluindo sopa, o volume urinado, as perdas urinárias e o seu grau (intenso +++, moderado ++, leve +) e a hora destes eventos (Apêndice 2). Esta carta miccional permitiu analisar quatro parâmetros fundamentais:

- o volume urinário médio, que é a média do volume miccional nas 24 horas
- a frequência média diurna, que é a média do número de micções entre as 8 e as 23 horas
- a frequência média nocturna, que é a média do número de micções entre as 23 e as 8 horas
- o número de episódios de incontinência, que é a média do número de episódios de incontinência nas 24 horas.

Não se conseguiu a colaboração de todos os doentes para realizar esta tarefa e nalguns casos o preenchimento da carta miccional foi mal efectuado pelo que estes dados não foram utilizados. Depois do estudo inicial e do ensino das medidas terapêuticas, foi pedido aos doentes que preenchessem nova carta miccional para comparação.

Estadiamento neurológico e clínico-funcional

Seguidamente, os doentes foram classificados em estádio neurológico e clínico-funcional. Para o estadiamento neurológico foi utilizada uma escala elaborada por Teresa Coelho (Anexo 1) e para o estadiamento clínico-funcional uma outra, devidamente actualizada, elaborada no Serviço de Fisiatria há vários anos (Apêndice 3)[2].

A ideia inicial era utilizar os estádios neurológico e clínico-funcional para dividir os doentes em grupos evolutivos nas diferentes análises a efectuar. Esta ideia foi mais tarde abandonada, pelo facto dos grupos de estadiamento incluírem doentes com tempos de evolução muito diverso, o que poderia introduzir enviezamento na análise estatística.

Foi ainda utilizada uma escala de avaliação funcional, a Medida de Independência Funcional (MIF)[3], por constituir instrumento habitual de trabalho na especialidade. Trata-se de uma escala utilizada internacionalmente na cotação da independência funcional de doentes com deficiência. Avalia a independência dos doentes nos auto-cuidados (alimentação, higiene pessoal, banho, vestir a metade superior do corpo, vestir a metade inferior do corpo, utilizar a sanita), controlo de esfíncteres (bexiga e intestino), mobilidade (transferências para o leito, para a cadeira, para a sanita, para a banheira ou duche), locomoção (marcha, utilização de cadeira de rodas, subir e descer escadas), comunicação (compreensão, expressão) e cognição social (interacção social, resolução dos problemas, memória). Cada um destes itens é cotado de 1 (incapaz de executar a tarefa) a 7 (totalmente independente na execução da tarefa). No que respeita ao controlo vesical e intestinal, a cotação reflecte o grau de incontinência (1, incontinência diária a 7, continência total). A escala possibilitou ainda neste caso a obtenção de outros dados um pouco inesperados sobre a correlação entre a independência funcional e a disfunção vesical.

Estudo urodinâmico

Para reduzir a variabilidade do estudo urodinâmico e uma vez que os seus resultados reflectem de forma significativa a actividade do sistema nervoso autónomo, a forma de observação foi estandartizada seguindo as recomendações internacionais saídas da conferência de San Antonio e adoptadas pelo laboratório de estudo de disfunções autonómicas da Clínica Mayo[1,4]:

- O estudo foi realizado de manhã numa atmosfera calma, com temperatura amena.
- Foi suspensa toda a medicação nas 24 horas anteriores, particularmente drogas anticolinérgicas (incluindo anti-depressivos), anti-histaminicos, 9-α-fluorohydrocortisona, diuréticos, simpáticomiméticos, parasimpáticomiméticos.
- Pediu-se aos doentes que evitassem o uso de tabaco, aspirina, café e chá nas 8 horas anteriores e álcool nas 12 horas anteriores.
- Foram rejeitados os doentes que tiveram doença aguda nas 48 horas anteriores.
- Foi desaconselhada a prática de exercício vigoroso nas 24 horas anteriores.
- Na altura do exame foram retiradas todas as roupas apertadas e meias compressivas (os doentes realizaram o estudo com uma bata do Hospital).
- Antes do exame explicou-se a cada doente quais os procedimentos a realizar a fim de reduzir o nível de ansiedade.

O equipamento utilizado foi o UD-2000, desenvolvido pelo medical measurement systems (MMS), sendo o sistema controlado por computador com software elaborado propositadamente para a urodinâmica.

O exame só foi marcado a pacientes sem sintomas de infecção urinária. Foi prescrita antibioticoterapia a iniciar 24 horas antes de cada estudo (ciprofloxacina 500 mg de 12/12 horas) e realizado Combur 10 no dia do exame. Quando positivo para nitritos ou leucócitos, obrigou ao adiamento do estudo urodinâmico, sendo a infecção tratada se confirmada por estudo microbiológico.

O estudo urodinâmico foi realizado a todos os doentes segundo as normas do Laboratório[5,6,7,8,9] utilizando métodos, definições e unidades recomendadas pela International Continence Society[10], excepto quando expressamente indicado. Incluiu:

Fluxometria

A fluxometria foi realizada pedindo ao doente que urinasse em privado, tal como habitualmente o faz, sentado ou a pé, logo que experimentasse a normal sensação de vontade de urinar. Os doentes urinaram num copo pousado sobre um transdutor de fluxo capaz de transformar electronicamente o registo do volume urinado numa taxa de fluxo (volume por segundo)[5]. Embora este tipo de exame permita obter informações em relação a numerosos parâmetros, apenas foram analisados os seguintes:

- *peak flowrate* (pico máximo de fluxo), também chamado de Qmax, que é o valor máximo do fluxo urinário (normal > 15 ml/seg)[6, 7,10,11,12,,13,14,]
- tempo miccional, que é o tempo total de micção[10]
- volume urinado, que é o volume total expelido pela uretra[10] (normal – 250 ml +/ -100 ml)[15]
- *average flowrate* (média do fluxo), que é a relação entre o volume urinado e o tempo do fluxo urinário[10]
- volume residual, que é o volume de urina retido na bexiga depois da micção[10] (normal – 20 ml nas mulheres; 50 ml nos homens)[16]
- padrão de micção, que se traduz por uma linha resultante dos pontos de encontro entre o fluxo urinário (em ml) representado em abcissas e o tempo miccional (em seg), representado em ordenadas (normal - fluxo continuo com forma de campainha e atingimento do Q máx nos primeiros 5 segundos de micção)[17] Fig.

Não se analisaram os fluxos em que o volume urinado fosse inferior a 150 ml, uma vez que o fluxo é volumo-dependente. Volumes inferiores a 150 ml são considerados não analisáveis[6, 7, 12, 16,18].

Cistometria com electromiografia do esfíncter

Todos os exames foram realizados com os doentes deitados. Uma sonda de três lumens de Neoplex (12 X Ray) da Porges foi introduzida na bexiga por técnica asséptica. Como a cistometria se realizou imediatamente a seguir à fluxometria, a bexiga foi inicialmente esvaziada para medir o volume residual. Seguidamente, perfundiu-se por

uma das vias soro fisiológico à temperatura corporal (37ºC) a uma velocidade de 50 ml por minuto e pela outra foi medida a pressão intravesical (pressão existente dentro da bexiga). Simultaneamente foi registada a pressão intra-abdominal (pressão que rodeia a bexiga) através de uma sonda com balão de Neoplex (10 CH, 10 Fr) da Porges, introduzida na ampola rectal. A pressão do detrusor foi obtida por subtracção electrónica da pressão abdominal à pressão intravesical.

Os dois catéteres, vesical e abdominal, encontravam-se ligados a transdutores externos de pressão nivelados pelo bordo superior da sínfise púbica. Antes de se iniciar o exame os catéteres e os transdutores de pressão foram preenchidos com soro fisiológico para eliminar bolhas de ar, de modo a estabelecer uma coluna de água capaz de transmitir a pressão adequadamente. Em seguida foi dado o zero com os transdutores abertos para a atmosfera, foi fechado o sistema e foi iniciada a perfusão do soro à temperatura e velocidade previamente indicadas.

O registo electromiográfico foi efectuado através de eléctrodo de agulha bipolar inserido no esfíncter anal no ponto correspondente às 6 horas dos ponteiros do relógio. A opção pelo esfíncter anal deveu-se a ser de mais fácil acesso e, porque em termos práticos quer o esfíncter anal quer o uretral, actuam sincronamente durante as fases de repleção e micção[6,10,19]. Como eléctrodo de referência foi utilizado um eléctrodo de superfície (M-00-S) irrecuperável da Medicotest, colocado na crista ilíaca.

Durante a fase de enchimento foram analisados os seguintes parâmetros:

- primeira sensação de vontade de urinar, que corresponde ao volume de enchimento com o qual o doente refere a primeira sensação de vontade de urinar (normal: 150 a 250 ml)[6,8,10,20]
- capacidade cistométrica, que é definida como o volume a que surge uma forte e inadiável vontade de urinar ou, na ausência de sensibilidade, o volume a que surge a primeira perda de urina ou o volume a que o médico decide interromper a infusão (normal: 300 a 500 ml)[10,21,22]
- actividade do detrusor durante a fase de enchimento, que corresponde à pressão assumida pelo detrusor durante a repleção vesical (normal: detrusor estável sem aumentos de pressão fásicos ou tónicos, mesmo com manobras de provocação)[6,8,10]
- *compliance,* que é a relação do volume com a pressão do detrusor, pelo que pode variar durante o exame cistométrico e é expressa como o aumento de volume por cada cmH_2O de aumento de pressão[6,10,20]. Neste estudo foi medida um minuto após a paragem da infusão (normal: 20 a 100 ml /cmH_2O)[6]
- actividade electromiográfica durante a fase de enchimento (normal: aumento gradual da actividade electromiográfica durante a repleção vesical)[6,10]

Durante a fase de esvaziamento foram analisados os seguintes parâmetros:

- capacidade de contracção do detrusor, que é a capacidade do detrusor se contrair voluntariamente aumentando a pressão (normal: 30 a 60 cm H2O; muitas mulheres

urinam no entanto com pressões mais baixas porque o detrusor se contrai isotónicamente em relação a uma uretra aberta; fala-se de hipocontractibilidade para uma pressão inferior a 30 cm H2O e de hipercontractibilidade para uma pressão superior a 60 cm H2O)[6,8,23]

- aumento de pressão abdominal[23]
- comportamento electromiográfico (normal: relaxamento do esfíncter externo durante a tentativa de micção)[6,10,24].

Perfilometria estática e dinâmica

Este exame foi efectuado imediatamente após a cistometria, mantendo-se o doente deitado e imóvel, com uma repleção vesical de 300 ml. Para tal, a sonda que tinha permitido a repleção na cistometria foi retirada lentamente ao longo da uretra por um braço electrónico à velocidade de 3mm/seg.

Uma das vias foi conectada a um sistema de soro comprimido a 150mmHg para se manter uma coluna de água perfundida lenta mas sustentadamente dentro da sonda (2ml/min). Simultaneamente foi medida a pressão intravesical e intrauretral. A pressão de encerramento foi obtida pela subtracção da pressão intravesical à pressão intrauretral[10]. Através desta técnica foram efectuados o perfil estático, o perfil dinâmico de retenção e, nas mulheres, o perfil dinâmico de *stress* com a tosse. Cada um deles foi repetido três vezes para eliminar possíveis artefactos[25].

Na perfilometria foram analisados vários parâmetros.

No perfil estático de repouso:

- pressão uretral máxima, que é a máxima pressão medida ao longo do perfil[10](normal: 110 −idade + / − 30%)[26]
- pressão de encerramento máxima (normal: 100 −idade + / − 20%)[27], que é a máxima diferença entre a pressão uretral e a pressão intravesical[10]
- comprimento funcional, que é o comprimento da uretra ao longo do qual a pressão uretral excede a pressão intravesical[10] (normal: 30 +/− 5mm na mulher; 35 +/− 5mm no homem)[25]

No perfil dinâmico de retenção:

- pressão uretral máxima e pressão de encerramento, enquanto o doente tenta impedir a saída da sonda contraindo activamente o seu esfíncter externo e o soalho pélvico[28] (normal: aumento em relação aos valores de repouso que raramente ultrapassa 30%)[25]

No perfil dinâmico de stress com a tosse:

- média de transmissão da pressão abdominal em percentagem, obtida através da média aritmética dos diferentes valores da transmissão da pressão. Chama-se transmissão

da pressão à variação da pressão uretral em resposta ao aumento da pressão abdominal devida a um *stress* como a tosse. A transmissão das pressões ao longo da uretra permite obter um perfil uretral de transmissão e consequentemente uma média[6,10]. Não há referências de normalidade em relação a esta média. Há autores que consideram que se cada tosse gera um pico negativo que atinge a linha de base no perfil da pressão de encerramento uretral, o estudo considera-se positivo e sugere o diagnóstico de incontinência de *stress*. Traçados nos quais só algumas deflecções negativas atingem a linha de base são considerados equívocos, traçados nos quais nenhuma deflecção atinge a linha de base são considerados negativos[6]. Baseando-nos nestes conceitos e por uma questão de facilidade de análise consideramos anormais os perfis de *stress* nos quais a transmissão da pressão abdominal foi inferior a 50 %.

- anotação de ausência ou presença de perda de urina.

Todos os exames foram registados em disquete e posteriormente revistos a fim de retirar os dados mais relevantes para preencher o protocolo previamente efectuado (Apêndice 4).

Estudo Ecográfico

Na execução do estudo ecográfico foi utilizado o ecógrafo General Electrics Logic 500 com sonda sectorial de 3,5 MHZ para o estudo convencional dos rins, ureteres e bexiga e sonda endocavitária para o estudo vesical, colo uretral e uretra.

No homem foi ainda realizada ecografia transrectal para estudo da próstata.

Do plano original fazia parte a execução do estudo ecográfico para avaliação dos rins, ureteres e bexiga por técnica ecográfica convencional. Pensou-se mais tarde que seria interessante associar a cistouretrografia miccional, pelo menos nalguns doentes. Isso permitiria analisar simultaneamente o comportamento do detrusor, do colo vesical e da uretra durante a micção ou tentativa de micção e obter um registo próximo do fisiológico. Aqui surgiram duas dificuldades. Por um lado o equipamento era de difícil acesso e por outro teríamos que submeter os doentes a mais um exame.

Surgiu então a ideia de realizar a segunda parte do estudo ecográfico com sonda endocavitária, vaginal na mulher e rectal no homem, o que permitiu visualizar o colo e a uretra e o seu comportamento na tentativa de micção, evitando a realização de mais exames. A técnica descrita foi por nós utilizada de forma inédita, em todos os doentes.

Quando elaboramos o protocolo imagiológico tivemos dificuldade em estabelecer os limites da normalidade para a espessura da parede vesical, não havendo na literatura referências destes limites nos adultos. Decidimos, uma vez que fizemos a medida com sonda endocavitária junto à parede posterior (zona do trígono), definir como normal a espessura de parede vesical igual ou inferior a 2 mm. Todos os doentes foram estudados em repleção vesical. Um artigo publicado à posteriori em 2000[29] veio ao encontro do parâmetro considerado por nós como normal. Neste artigo os autores consideram como

normal a espessura vesical de 3,0 +/- 1 mm na mulher (idade média 37,8 anos) e 3,3 +/- 1,1 mm no homem (idade média 38 anos), mas as suas medidas foram efectuadas com sonda abdominal (menos sensível) na parede anterior da bexiga, mais sujeita a hipertrofia do que a zona do trígono[30].

Para o registo dos dados foi especificamente construído um protocolo (Apêndice 5).

Estudo analítico

No estudo analítico realizado (Apêndice 6), interessava particularmente identificar quais os doentes com insuficiência renal e se havia alguma correlação desta com a bexiga neurogénica e com as infecções de repetição do tracto urinário alto. Planeou-se para isso uma colheita de urina de 24 horas que permitisse a análise do clearance de creatinina, por ser mais fidedigno e mais precoce na detecção de insuficiência renal. Surgiu então uma dificuldade inultrapassável: para obter valores correctos era necessário que o doente colhesse adequadamente a urina o que nem sempre era possível por três ordens de razões: o doente não entendia as instruções, o doente não realizava a colheita correctamente ou havia perdas de urina por incontinência, situação frequente nesta patologia. Em face destes problemas impossíveis de solucionar, decidiu-se utilizar o doseamento da creatinina (1,2 mg /dl)[31] e da ureia sérica (50 mg/dl)[31]como indicadores de insuficiência renal.

No estudo analítico foi ainda efectuado o despiste de proteinúria (normal – < 140 mg /L)[31], alteração frequente na polineuropatia amiloidótica familiar. Apesar do seu cálculo ser efectuado na urina de 24 horas, os valores são determinados em mg/L o que diminui a percentagem de erro no caso de haver alguma perda de urina. O mesmo não se passa relativamente ao cálculo do *clearance* de creatinina para o qual é fundamental grande rigor na avaliação da urina expelida nas 24 horas.

Análise estatística

Para as comparações de contagens, construíram-se tabelas de contingência às quais se aplicou o teste do qui-quadrado (com ou sem correcção de Yates) ou o teste exacto de Fischer.

Recorreu-se à análise da variância segundo um critério de classificação nas seguintes comparações: na carta miccional quando se compararam grupos com distinto tempo de evolução da doença relativamente ao volume médio urinário, frequência urinária média diurna, frequência urinária média nocturna e número de episódios de incontinência e no atraso do aparecimento dos sintomas vesicais, sexuais e intestinais relativamente ao início da doença.

Nas restantes comparações usou-se o teste t para duas populações, excepto quando se comparou a primeira e a segunda cartas miccionais onde foi utilizado o teste t para dados emparelhados.

Para as decisões da significância adoptou-se o nível de confiança de 0,05.

A partir dos dados obtidos e registados nos diferentes protocolos foi constituída uma base de dados que através da análise estatística permitiu encontrar os resultados que a seguir se apresentam.

Bibliografia:

1. **Proceedings of a Consensus Development Conference on Standardized Measures in Diabetic Neuropathy.** Diabetes Care 15 (3): 1079 -1107, 1992

2. **Barbosa R et al:** Physiatrist's on FAP (Poster). 2nd International Symposium on Familial Amyloidotic Polyneuropathy and other transthyretin related disorders. Granja, 1989

3. **Guide For Use Of The Uniform Data Set For Medical Rehabilitation:** Version 3.0 March 1990. Research Foundation – State University of New York At Buffalo. Buffalo, New York.

4. **Low PA, Pfeifer MA:** Standardization of Clinical Tests for Practice and Clinical Trials. *In* Low PA (ed): Clinical Autonomic Disorders. Mayo Foundation, Rochester, Minnesota, 1993 pp 287- 296

5. **Andrade MJ, Trêpa A:** Estudos Urodinâmicos– Normas do Laboratório do Serviço de Fisiatria do Hospital Geral de Santo António. Arq Fisiatria 3: 5-16, 1996

6. **Wall LL, Norton PA, DeLancey:** Practical Urodynamics. *In* Mitchell CW (ed): Practical Urogynecology. Baltimore, Maryland, USA, Williams & Wilkins, 1993 pp 83-124

7. **Jøergensen JB, Jensen M-E:** Uroflowmetry. Urol Clin North Am 23:237-242, 1996

8. **StephensonTP:** The interpretation of the conventional urodynamics. *In* Mundy AR, Stephenson TP, Wein AJ (eds): Urodynamics. Principles, Practice and Application. Second Edition. Hong Kong, Churchill Livingstone, 1994, pp 111-132

9. **Griffiths DJ:** Pressure-Flow Studies of Micturition. Urol Clin North Am 23:279-297, 1996

10. **Abrams P, Blaivas JG, Stanton SL, Anderson JT:** Consensus reports - Standardisation Committee Reports. The Standardization of Terminology of Lower Urinary Tract Function Recommended by the International Continence Society. International Continence Society, Denver, 1999

11. **Siroky MB:** Interpretation of urinary flow rates. Urol Clin North Am 17: 537-542,1990

12. **Drach GW, Layton TN, Binard WJ:** Male peak urinary flow rate: Relationships to volume and age. J Urol 122: 210-214, 1979

13. **Scott FB, Quesada EM, Cardus D:** Studies on the dynamics of micturition: Observations on healthy men. J Urol 92: 455-460,1964

14. **Siroky MB, Olsson CA, Krane RJ:** The flow rate nomogram: 2. Clinical correlations. J Urol 123: 208-211, 1980

15. **Siroky MB, Krane RJ:** Hydrodynamic significance of flow rate determination. *In* Hinman FJr (ed): Benign Prostatic Hypertrophy. New York, Springer Verlag, 1983, pp 507

16. **Malore-Lee J:** Urodynamic measurement and urinary incontinence in the elderly. Geriatric Workshop on Incontinence. 4-9, 1989

17. **Abrams P:** Urodynamic Techniques. *In* Paul Abrams (ed): Urodynamics. Second Edition. London, Springer, 1997 pp 17-116

18. **Kelleher CJ, Cardozo L:** Urodynamic Assessment. *In* Rushton DN (ed): Handbook of Neuro-Urology. New York, Marcel Dekker, Inc, 1994, pp129-150

19. **Bradley WE:** Cystometry and Sphincter Electromyography. Mayo Clin Proc 51: 329-335, 1976

20. **Amarenco G:** Semiologie uro-dynamique des troubles vesico-sphincteriens. Soins 519: 18-28, 1988

21. **Hjalmas K:** Micturition in infants and children with normal lower urinary tract. Scand J Urol Nephrol suppl 37: 106-109, 1977

22. **Merril DC, Markland C:** Air cystometry III. A clinic evaluation in paediatric patients. J Urol 108: 637-639, 1972

23. **Buzelin JM:** Interprétation De La Cistomanométrie: *In* Buzelin JM (ed): Urodynamique Bas Appareil Urinaire. Paris, Masson, 1988, pp 67-73

24. **Venema PL, Kramer AEJL:** Continuous urethral pressure measurement as an alternative to sphincter electromyography. Proceedings of the 12Th Annual Meeting of the International Continence Society, 1982, pp 8-9

25. **Buzelin JM:** L'Uréthomanométrie: *In* Buzelin JM (ed): Urodynamique Bas Appareil Urinaire. Paris, Masson, 1988, pp 74-82

26. **Robain C:** Troubles vesico-sphincterienes d'origine gyneco-obstetricale. Soins 519: 37-40, 1988

27. **Eberhard J:** Standardised urethral pressure measurements in with normal values in stress incontinence. Swiss Working Group for Urodynamics

28. **Opsomer RJ, Wese FX, Van Canh PJ:** Explorations Urodynamiques du Bas Appareil Urinaire. *In* Pélissier J, Costa P, Lopez S, Marés P (eds): Rééducation Vésico-Sphinctérienne et Ano-Rectale. Paris, Masson, 1992, pp 9-18

29. **Hakenberg OW, Linne C, Manseck A, Wirth MP:** Bladder Wall Thickness in Normal Adults and Men With Mild Lower Urinary Tract Symptoms and Benign Prostatic Enlargement. Neurourology and Urodynamics 19: 585-593, 2000

30. **Buzelin JM:** Bases anatomiques de la physiologie vésico-sphinctérienne. *In* Buzelin JM (ed): Urodynamique, Bas Appareil Urinaire. Paris, Masson, 1984, pp 3-18

31. **Painter P C, Cope J Y, Smith JL:** Reference information for the clinical laboratory. *In* Burtis CA, Edward RA (eds): Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry. Fifth Edition. USA, Saunders Company, 2001, pp 955-1028

3 - Resultados

Dados Clínicos

Idade de início

Foram estudados 54 doentes, 28 do sexo masculino e 26 do sexo feminino, com uma média de idade de início da doença de 32,6 anos. Nas mulheres esta média foi de 34 anos, significativamente superior aos 30,1 anos encontrados no sexo masculino ($p < 0,05$). Foi excluído, para este cálculo, como *outlier* um homem com início da doença aos 65 anos.

Na fig.1 podemos observar a distribuição por grupos etários, do início da doença, nos dois sexos.

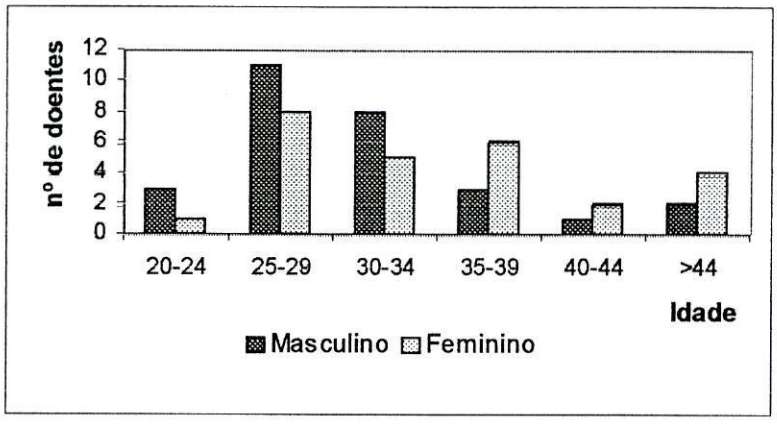


Fig. 1 – Distribuição da idade de início por grupos etários e por sexo

Tempo de evolução

O tempo médio de evolução da doença nesta amostra foi de 6,0 anos na mulher e de 5,6 anos no homem, não havendo diferença significativa entre os dois sexos ($p>0,05$). Se olhar a distribuição dos doentes em grupos de evolução, a amostra mantém-se bastante

equilibrada: 7 mulheres e 10 homens com menos de 4 anos de evolução, 10 mulheres e 9 homens entre os 4 e os 6 anos de evolução e 9 mulheres e 8 homens com mais de 6 anos de evolução (fig.2).

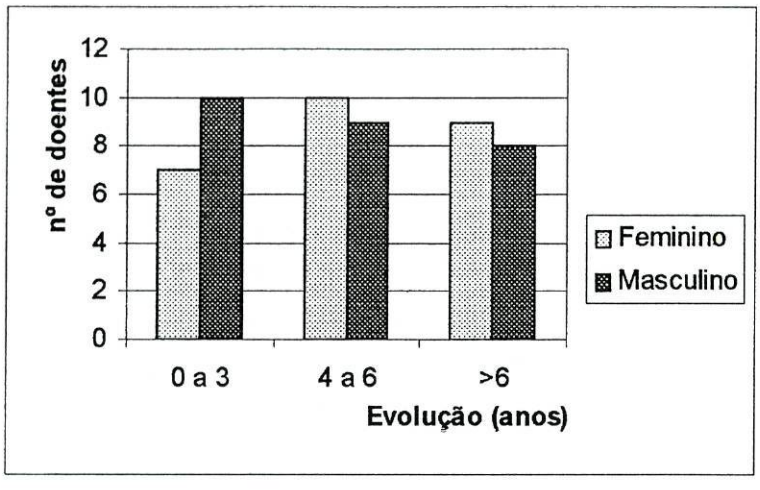


Fig. 2 – Distribuição do tempo de evolução da doença

Primeiro sintoma

A diminuição da sensibilidade distal (30) e as parestesias dos membros inferiores (32) predominam como sintoma inicial da doença, logo seguidas pelas alterações gastrointestinais (20), dor nos pés e pernas (9%) e emagrecimento (4%) (Quadro I).

Quadro I - Modo de apresentação da doença

	Homens	Mulheres	Total
Diminuição da sensibilidade	11	5	16
Parestesias dos membros inferiores	5	12	17
Dores	3	2	5
Diarreia	5	1	6
Obstipação	0	1	1
Vómitos	1	3	4
Impotência	1	-	1
Incontinência	1	0	1
Aumento de frequência urinária	0	1	1
Emagrecimento	1	1	2

Sintomas vesicais

Se analisarmos a presença de sintomas urinários na amostra estudada, verificamos que 45 doentes (83 %) apresentavam sintomas urinários à data de observação, estando ausentes somente em 9 doentes (17%).

O sintoma urinário inicial foi em 39 % dos casos a dificuldade em urinar e em 24% a incontinência, habitualmente de esforço. A incontinência sem esforço apareceu como sintoma inaugural em três doentes, sendo num deles de predomínio nocturno. As infecções urinárias sintomáticas (2 casos) ou assintomáticas (2 casos), as alterações da frequência urinária, a diminuição (1 caso) ou mesmo ausência de sensação de repleção vesical (1 caso) e a retenção urinária foram tipos menos frequentes de primeira queixa urinária (Quadro II).

Quadro II – Primeiro sintoma urinário

	Homens	Mulheres	Total
Dificuldade em urinar	11	10	21
Incontinência	6	7	13
Infecções urinárias	1	3	4
Aumento da frequência urinária	1	1	2
Diminuição da frequência urinária	2	0	2
Diminuição da sensação de repleção vesical	1	1	2
Retenção urinária	0	1	1
Sem sintomas urinários	6	3	9

Se analisarmos o atraso relativo do início dos sintomas urinários em relação ao começo da doença, verificamos que surgem em média 3,3 anos após o aparecimento dos primeiros sintomas quando consideramos os dois sexos em conjunto.

Separadamente, a média é de 3,5 anos na mulher e de 3,0 anos no homem, não tendo a diferença entre os sexos significado estatístico ($p > 0,05$). Dividindo os doentes em três grupos, sendo o primeiro correspondente à faixa de 0 a 3 anos de evolução, o segundo à de 4 a 6 anos de evolução e o terceiro relativo aos doentes com mais de seis anos de evolução, verificou-se que ao fim de 3 anos, já 27 doentes (50 %) apresentavam sintomas urinários, 9 deles (17%) no primeiro ano de doença (fig. 3).

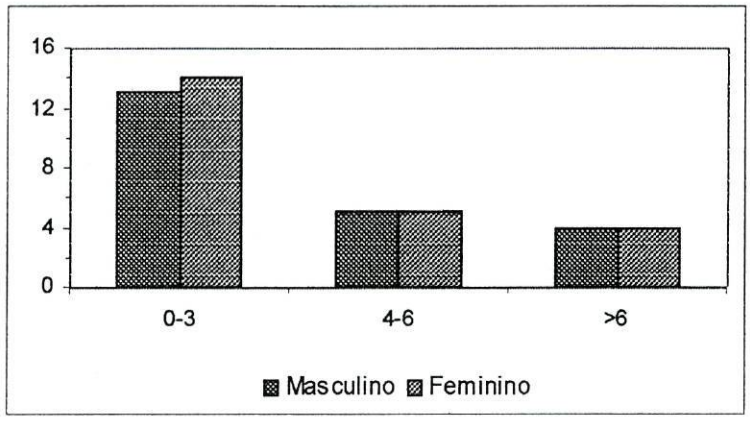


Fig. 3 - Intervalo entre o início da doença e o aparecimento de sintomatologia urinária

Nos 39 doentes com dificuldade em urinar (21 homens e 18 mulheres), este sintoma foi em média mais precoce no homem (2,9 anos) do que na mulher (4,2 anos). A diferença entre os sexos não tem no entanto significado estatístico (p >0,05).

No que respeita ao intervalo médio de aparecimento da incontinência em relação ao início da doença, verificou-se que nos 33 doentes (17 homens e 16 mulheres) com esta alteração, ele foi praticamente o mesmo nos dois sexos (4,3 anos no homem e 4,6 anos na mulher).

Analisando os doentes que apresentavam simultaneamente dificuldade em urinar e incontinência (27), verificou-se que existia grande coincidência entre o início da dificuldade em urinar e o início da incontinência. Em 14 doentes, estes dois sintomas foram coincidentes no ano de início, em 3 a incontinência surgiu antes da dificuldade em urinar (2, 3 e 4 anos respectivamente) e em 10 casos a incontinência surgiu em média 2,7 anos após o início da dificuldade em urinar.

Estatisticamente não há diferença significativa entre a demora média de início da disúria e a demora média de aparecimento de incontinência (p>0,05)

50% dos doentes tiveram em alguma fase de evolução da doença infecções urinárias sintomáticas ou assintomáticas (Quadro III). Foi impossível definir ao fim de quantos anos surgiram as primeiras infecções, uma vez que a maioria dos doentes não consegue precisar qual a data desses eventos. Dos doentes com infecção urinária, oito apresentaram quadros de hipertermia, sendo em quatro deles ocasional e nos outros quatro frequente.

Só foram encontrados 7 doentes com infecções assintomáticas (6 mulheres e um homem)

Quadro III - Infecções urinárias

	Homens	Mulheres	Total
Sem infecção urinária	21	6	27
Infecção assintomática	1	6	7
Infecção sintomática	6	14	20

Comparando a incidência das infecções urinárias nos homens e nas mulheres encontrou-se, nas mulheres, uma incidência superior, com significado estatístico ($p< 0,01$).

Sendo conhecido que a baixa *compliance* vesical é factor causal de infecção urinária, procurou-se a correlação eventualmente existente. Dos 10 doentes com baixa *compliance*, quatro apresentaram infecções urinárias de repetição o que relativamente à amostra estudada não é significativamente diferente.

Sintomas sexuais

Dos doentes estudados, 72% apresentavam alterações sexuais à data da observação. No homem, a disfunção eréctil estava presente em 82% dos doentes e tornava inviável a cópula em 68%. Em 57% dos casos havia também ausência de ejaculação, em 29% ausência de orgasmo e 18% dos homens referiram diminuição da líbido. Apenas num caso foi constatada a existência de ejaculação retrógrada. Na mulher, a diminuição da líbido foi referida em 50% dos casos, a diminuição da lubrificação vaginal em 19% e a perda de orgasmo num caso (Quadro IV). Em média, as alterações sexuais surgiram 2,6 anos após o início da doença no conjunto da amostra, 2,4 anos no sexo masculino e 3,2 anos no sexo feminino. Não há diferenças estatisticamente significativas entre os dois sexos ($p> 0,05$).

Quadro IV - Sintoma sexual inicial

	Feminino	Masculino	Total
Disfunção eréctil	-	23	23
Impossibilidade de cópula	0	19	19
Diminuição da líbido	13	5	18
Anejaculação	-	16	16
Perda do orgasmo	1	8	9
Diminuição da lubrificação vaginal	5	-	5
Ejaculação retrógrada	-	1	1
Sem queixas	13	2	15

Sintomas intestinais

Constatou-se que 81% dos doentes já apresentavam sintomas à data da observação: 37% diarreia, 24% alternância de obstipação com diarreia e 20% obstipação (Quadro V).

Analisando o intervalo entre o início dos sintomas intestinais e o início da doença, encontrou-se uma média de 2,6 anos nos dois sexos, 3,3 anos no sexo feminino e 2,0 anos no sexo masculino. A diferença entre os dois sexos não tem significado estatístico ($p>0,05$).

Quadro V – Sintoma intestinal inicial

	Feminino	Masculino	Total
Diarreia	7	13	20
Obstipação / diarreia	8	5	13
Obstipação	6	5	11
Sem sintomas	5	5	10

Correlação entre os sintomas vesicais, sexuais e intestinais

Analisando comparativamente o *timing* de aparecimento dos sintomas vesicais, sexuais e intestinais constata-se que não existe diferença significativa do ponto de vista estatístico entre o aparecimento dos três tipos de sintomas.

Exame neuro-urológico

Alterações sensitivas sagradas

Analisando a sensibilidade dolorosa dos dermátomos sagrados (S2 a S5), evidenciou-se, à data da observação, hipostesia ou anestesia em 46% dos doentes. A percentagem foi de 38% na mulher e de 54% no homem. No grupo de doentes com alterações a média do tempo de evolução era de 8,1 anos no sexo feminino e 7,2 anos no sexo masculino.

No que respeita à sensibilidade táctil a análise da amostra revelou hipostesia ou anestesia em 52% dos doentes. A percentagem foi de 46% nas mulheres e de 57% nos homens. No grupo com alterações da sensibilidade táctil sagrada, a média de tempo de evolução era de 7,9 anos na mulher e de 7,3 anos no homem. Tanto em relação à percentagem de atingimento como em relação ao tempo de evolução não há diferenças

estatisticamente significativas entre os dois sexos nos dois tipos de sensibilidade considerados (p>0,05).

Reflexo anal

O reflexo anal foi encontrado em 35 dos doentes estudados, estando ausente em 19 (35%). Nove doentes apresentavam entre zero a seis anos de evolução e 10 mais de seis anos de evolução. Em média os homens observados tinham 6,8 e as mulheres 7,9 anos de evolução. Tanto a diferença entre sexos como a diferença encontrada em relação ao tempo de evolução não assumem significado estatístico (p>0,05).

Tónus anal

Dos doentes observados, 34 (63%) apresentavam diminuição do tónus do esfíncter anal, 20 logo nos primeiros seis anos da doença. Após este tempo, só três doentes mantinham tónus normal. Os homens observados com esfíncter anal hipotónico apresentavam em média 6,3 e as mulheres 7,3 anos de evolução da doença. A diferença encontrada entre os sexos e a relativa ao tempo de evolução da doença não assumem significado estatístico (p>0,05).

Contracção voluntária do esfíncter anal

Quarenta doentes apresentavam diminuição ou mesmo abolição da capacidade de contrair voluntariamente o esfíncter anal (74%), de tal modo que, depois de seis anos de evolução da doença, só dois conseguiam contrair normalmente este esfíncter. Os homens em que a contracção voluntária do esfíncter anal estava diminuída ou ausente tinham história de doença de 5,8 e as mulheres de 6,7 anos. Não se observaram diferenças estatisticamente significativas quer em relação ao sexo quer em relação ao tempo de evolução da doença (p>0,05).

Reflexo bulbo-cavernoso ou clitorio-anal

Este reflexo estava ausente em 19 (35%) dos doentes estudados, sobretudo no sexo masculino (M:7; F:12) e desde os anos iniciais da doença A partir dos seis anos de evolução só nove doentes o mantinham. Os homens com abolição deste reflexo apresentavam tempo médio de evolução da doença de 6,4 e as mulheres de 7,7 anos. No entanto tanto a diferença entre sexos como a relativa ao tempo de evolução da doença não assumem significado estatístico (p>0,05).

Força de contracção dos elevadores do soalho pélvico

Das 24 doentes analisadas só cinco mantinham força muscular normal (21%),

verificando-se haver diminuição da força em 12 mulheres logo nos primeiros seis anos da doença. Apesar disso, não há diferença significativa da força dos músculos elevadores em relação ao tempo de evolução da doença ($p>0,05$).

Ptose pélvica

Nas 26 doentes estudadas só cinco apresentavam ptose pélvica (19%), três com menos de seis e duas com mais de seis anos de evolução, sem que esta diferença assuma significado estatístico ($p>0,05$). Em todas, a força de contracção dos elevadores do soalho pélvico era francamente deficitária (grau 3:1, grau 2:2; grau 1:1). Em dois casos havia história de distócia durante o parto (parto gemelar sem assistência médica, utilização de forceps) e noutros dois casos apesar dos partos serem eutócicos o peso das crianças à nascença era superior a 3,4 Kg.

Carta miccional

Só foi possível obter a carta miccional em 42 doentes, 14 entre 0 a 3 anos de evolução, 14 entre 4 a 6 anos de evolução e também 14 com mais de 6 anos de evolução. Da análise da carta miccional obtêm-se dados relativos a quatro parâmetros fundamentais: volume urinário médio, frequência média diurna, frequência média nocturna e número de episódios de incontinência nas 24 horas.

Em relação ao volume urinário médio, que traduz a capacidade funcional da bexiga quando o volume residual é próximo de zero, verifica-se que diminui ao longo dos anos. É de 346 ml no primeiro grupo de doentes (0 a 3 anos), de 301 ml no segundo grupo (4 a 6 anos) e de 238 ml no terceiro grupo de doentes (mais de 6 anos de evolução).

Em relação à frequência média diurna, aumenta a partir dos 3 anos de evolução. É de 5 micções por dia até aos 3 anos passando a 6 a partir dessa altura.

No que respeita à frequência média nocturna, diminui ao longo dos anos, passando de 1,2 no primeiro grupo de doentes para 0,8 no segundo e 0,5 no terceiro.

Em relação ao número de episódios de incontinência nas 24 horas, verifica-se aumento, passando de uma média de 0,5 no primeiro grupo para 1,5 no segundo e 3,0 no terceiro grupo). Na análise do número de episódios de incontinência nas 24 horas foram excluídos dois doentes por apresentarem incontinência contínua (Quadro VI). Em relação aos quatro parâmetros analisados não há diferenças estatisticamente significativas nos três grupos de evolução da doença ($p>0,05$).

Quadro VI- Comparação das cartas miccionais por anos de evolução

Evolução (anos)	Anos evolução (média)	Volume mínimo (ml)	Volume máximo (ml)	Volume médio (ml)	Frequência média diurna	Frequência média nocturna	N.º episódios incontinência	Média volume urinado (ml)	Média volume ingerido (ml)
0 a 3	1,9	204	604	346	5,0	1,2	0,5	1745	1475
4 a 6	5,1	140	653	301	6,0	0,8	1,5	1843	1645
Superior a 6	10,9	118	429	238	6,0	0,5	3,0	1321	1652

Medida de Independência Funcional (MIF)

Ao longo do estudo foi-se tornando evidente a discrepância existente entre o grau de independência dos doentes no controlo da bexiga e intestino e das outras funções não autonómicas avaliadas pela MIF. Isto é, doentes ainda com um bom grau de independência funcional nos outros aspectos, apresentavam já incapacidade de controlar o seu intestino e sobretudo a sua bexiga. Analisados os dados, este facto tornou-se ainda mais perceptível, conforme se pode ver na fig. 4.

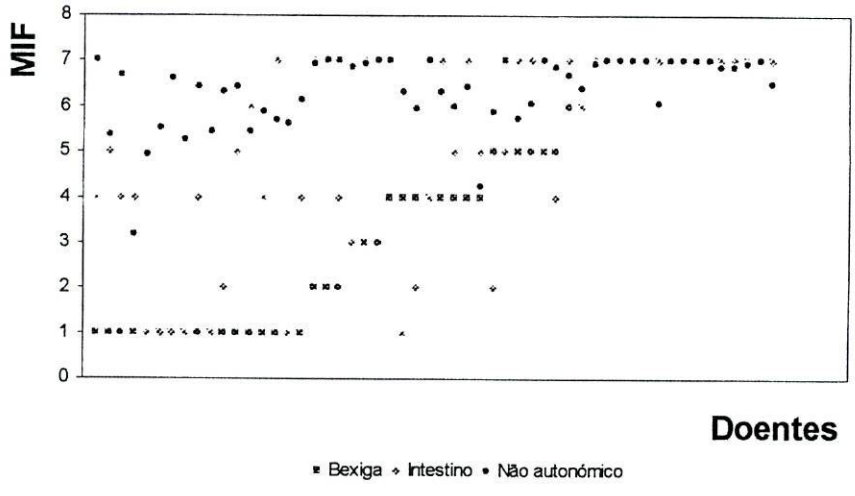


Fig. 4 - Medida de independência funcional:
análise comparativa entre controlo da bexiga e intestino e outras funções não autonómicas

Dados Urodinâmicos

Fluxometria

O fluxo só foi analisado nos doentes capazes de urinar mais de 150 ml o que reduziu a amostra a 24 mulheres e 19 homens. Foram encontrados os seguintes valores:

Peak flow rate (pico máximo do fluxo)

Nesta análise foi excluído o valor 99,0 ml /seg como *outlier* nas mulheres, restando uma amostra constituída por 23 mulheres e 19 homens. A média foi de 15,3 ml /seg no sexo masculino e de 25,9 ml /seg no sexo feminino. A diferença entre os sexos assume significado estatístico ($p<0,01$), mas nestes dois grupos de doentes o valor médio de *peak flow* manteve-se dentro dos parâmetros normais mesmo quando já evidenciavam baixo fluxo (fig.5).

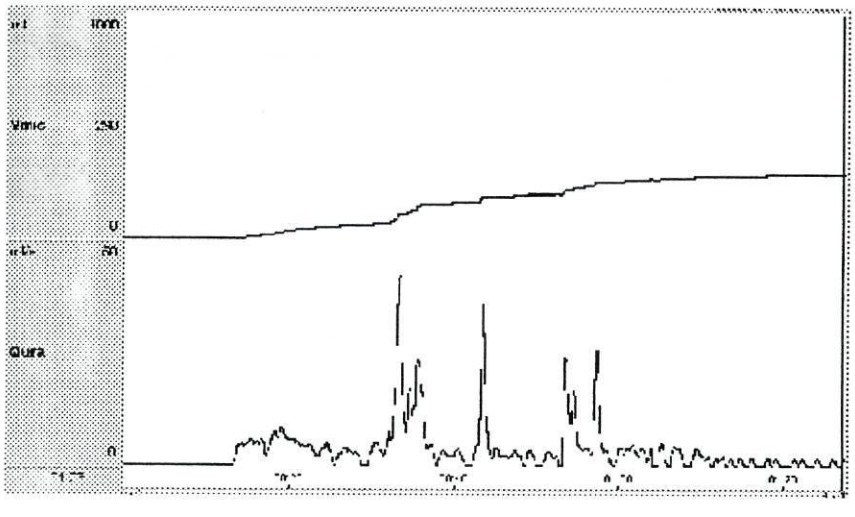


Fig. 5 – Fluxo miccional baixo e prolongado com peak flow de 42 ml /seg

Ao analisar o *peak flow* em relação aos anos de evolução da doença nos 30 doentes com um tempo de evolução entre 0 a 6 anos, a média de *peak flow* registada foi de 23,9 ml /seg (excluído como *outlier* o valor de 99,0 ml /seg) e nos 12 doentes com mais de 6 anos de evolução, de 14,3 ml /seg . Esta diferença não tem significado estatístico ($p > 0,05$). Analisando com mais pormenor os grupos, verifica-se que no correspondente a 0

a 6 anos de evolução, 11 (26%) apresentavam *peak flow* inferior ao normal (15,0 ml / seg) e 19 doentes (45%) *peak flow* normal . No grupo correspondente a mais de 6 anos de evolução, oito doentes (19%) mantiveram *peak flow* normal. Só o grupo de doentes com mais de 6 anos de evolução tem *peak flow* médio ligeiramente inferior ao normal o que faz pensar que este valor reflecte mal as alterações vésico-esfincterianas ou, pelo menos, a sua progressão. Por esse motivo foi analisado o *average flow rate* (fluxo médio).

Average flow rate (fluxo médio)

O *average flow rate* determinado em 41 doentes (em dois, por motivos técnicos, não foi possível obter o *average flow rate*) mostrou valores bastante mais baixos que o *peak flow*, média de 5,0 ml /seg no homem e 8,4 ml/seg na mulher, depois de excluídos um *outlier* de 19,0 ml /seg no homem e um de 29,0 ml /seg na mulher. Esta diferença entre sexos tem significado estatístico ($p < 0,05$). Quando estes doentes foram analisados em dois grupos de acordo com o tempo de evolução da doença (excluído como *outlier* o valor 29,0 ml /seg no grupo de 0 a 6 anos de evolução), um grupo de 0 a 6 anos e o outro com mais de 6 anos de evolução, os valores encontrados de 7,8 ml /seg e 5,9 ml /seg, respectivamente, não foram significativamente diferentes ($p>0,05$) mas, relativamente ao *peak flow*, foram bastante mais elucidativos da dificuldade em urinar demonstrada por estes doentes desde fases precoces.

De facto, quando comparamos o *peak flow* (fig.6) com o *average flow rate* (fig. 7), verificamos que o *average flow rate* tem tendência a ser mais baixo ao longo do tempo mesmo desde os primeiros anos.

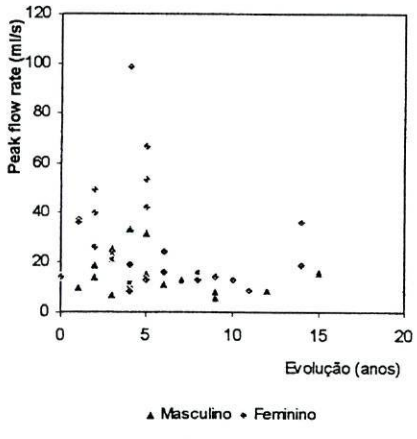


Fig. 6 - Variação do peak flow rate segundo o tempo de evolução

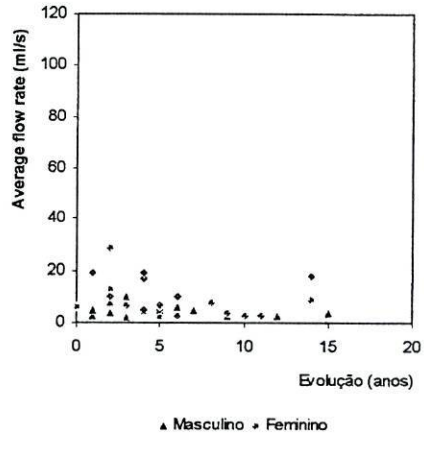


Fig. 7 - Variação do average flow rate segundo a evolução

Volume miccional

O volume miccional, também analisado na fluxometria em 42 doentes excluindo um *outlier* com volume miccional de 1084 ml, demonstrou uma média no homem de 410 ml, significativamente superior aos 340 ml encontrados na mulher ($p>0,05$). Analisando o mesmo parâmetro por grupos de evolução, tendo sido excluído o mesmo *outlier,* obteve-se 411 ml em média de volume miccional nos primeiros 6 anos de evolução e de 267 ml a partir de 6 anos de evolução, valores estes significativamente diferentes ($p< 0,01$). Na fig. 8 podemos observar uma panorâmica do volume miccional ao longo dos anos, notando-se que a partir dos 6 anos de evolução o volume urinário diminui.

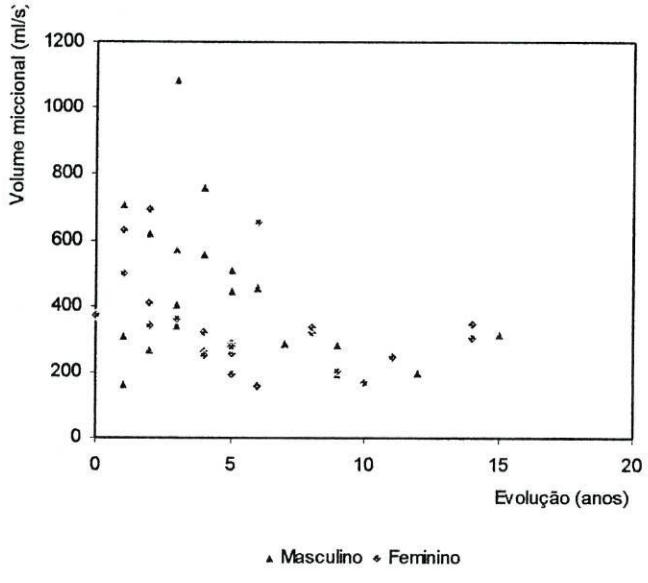


Fig.8 –Variação do volume miccional segundo o tempo de evolução

Volume residual

A análise do volume residual demonstrou excluíndo 2 *outliers* com 850 e 520 ml respectivamente, no grupo dos homens e das mulheres, volume médio de 139 ml no homem e de 52 ml na mulher significativamente diferentes do ponto de vista estatístico ($p < 0,01$). A mesma análise efectuada em grupos de evolução da doença, excluindo o valor de 850 ml como *outlier*, demostrou a existência de volume residual de 82 ml nos primeiros 6 anos e de 146 ml a partir de 6 anos de evolução da doença, valores não significativamente diferentes do ponto de vista estatístico ($p> 0,05$), (fig. 9)

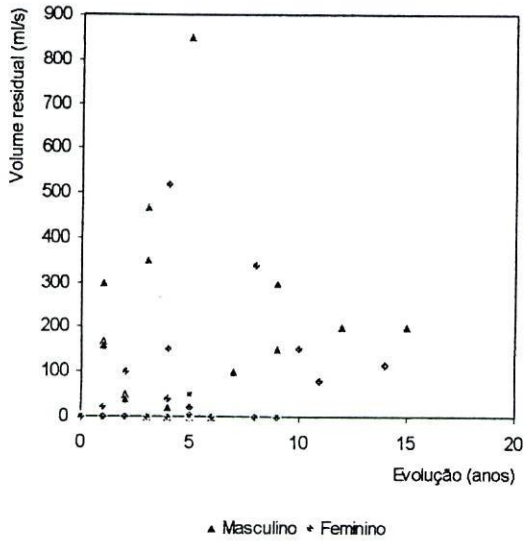


Fig. 9 - Variação do volume residual segundo o tempo de evolução

Tempo miccional

A análise do tempo miccional revelou valor médio de 146 segundos no homem e 87 segundos na mulher o que assume significado estatístico ($p < 0,01$). A mesma análise, dividindo os doentes em dois grupos de evolução, demonstrou um tempo médio miccional de 117 segundos nos primeiros 6 anos de evolução e de 95 segundos a partir de 6 anos de evolução da doença, que reflecte provavelmente menor volume urinado e menor eficácia miccional (fig. 10). Foi retirado como *outlier* o valor de 268 ml do grupo com mais de 6 anos de evolução. A diferença encontrada assume significado estatístico ($p < 0,05$).

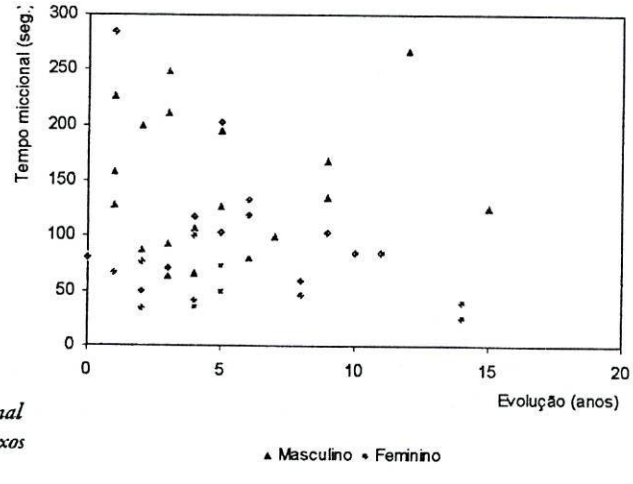


Fig.10 – Variação do tempo miccional segundo anos de evolução nos dois sexos

Padrão miccional

Em 28 dos 45 doentes estudados foi encontrado um padrão miccional anormal de tipo obstrutivo caracterizado por baixo fluxo e na maioria dos casos também fluxo intermitente (fig.11). Este padrão anómalo foi mais frequente no sexo masculino (H.17; M: 11) apesar de não assumir significado estatístico (p>0,05), ocorrendo na maioria dos doentes logo nos primeiros seis anos de evolução da doença. Só três doentes com mais de seis anos de evolução apresentaram na fluxometria padrão miccional normal, sendo por vezes notória a utilização dos músculos abdominais (fig 12). No entanto a diferença do padrão miccional em relação ao tempo de evolução da doença também não possui significado estatístico (p>0,05)

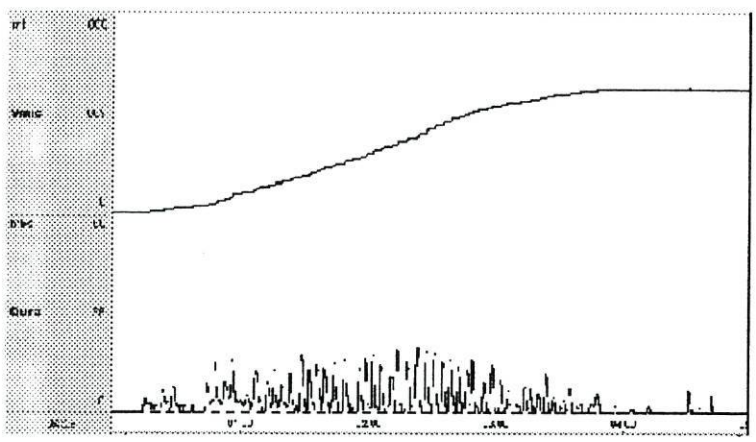


Fig 11 – Fluxo baixo, intermitente e com tempo miccional prolongado

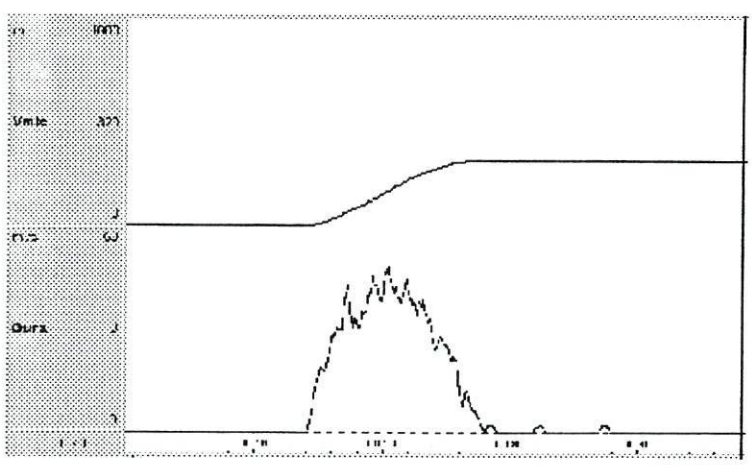


Fig. 12 – Fluxo normal mas notando-se no pico do fluxo o denteado característico da utilização dos músculos abdominais

Cistometria

a) Fase de enchimento

Primeira sensação de vontade de urinar

Ao analisar os dados obtidos no estudo urodinâmico verificou-se que durante a fase de enchimento da cistometria a primeira sensação de vontade de urinar surge em média aos 356 ml. Na análise por sexos a primeira sensação surge aos 410 ml nos homens e aos 297 ml nas mulheres. Esta diferença, que traduz menor sensibilidade à repleção nos homens (Fig. 13) tem significado estatístico ($p < 0,01$). Foi excluído como *outlier* o valor de 1095 ml. Em três doentes não houve primeira sensação de vontade de urinar até à interrupção do exame. Na fig 10 nota-se que esta alteração aparece precocemente no decurso da doença. Dos doentes observados só 13 (26%) mantêm sensibilidade normal, apresentando os restantes 41 (76%) alterações mais ou menos marcadas da sensibilidade à repleção.

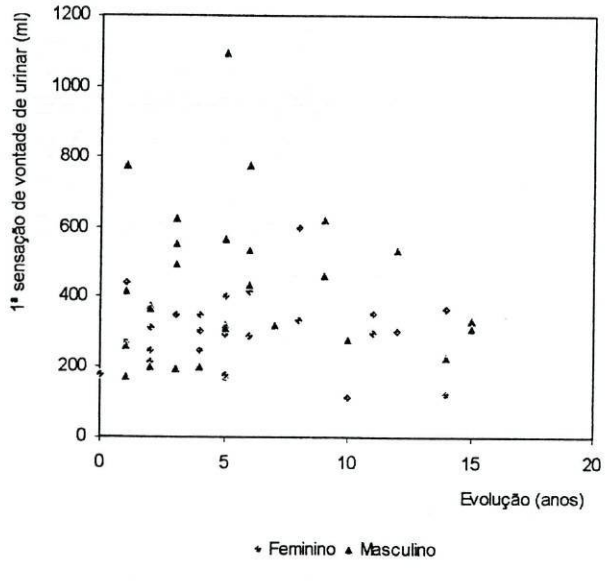


Fig. 13 - Primeira sensação de vontade de urinar segundo o tempo de evolução

Capacidade cistométrica

De forma idêntica à verificada na primeira sensação de vontade de urinar há diferença estatisticamente significativa na capacidade cistométrica (volume no qual foi interrompida a infusão e portanto suspensa a repleção vesical) entre homens e mulheres ($p < 0,01$). No homem, a capacidade cistométrica média foi de 593 ml e na mulher de

452 ml, para uma média global de 525 ml. Estes valores estão também precocemente alterados no decurso da doença (fig 14). Dos indivíduos observados 29 (54%) apresentavam capacidade cistométrica normal (< 500 ml), enquanto em 25 a capacidade cistométrica era superior ao normal (46%).

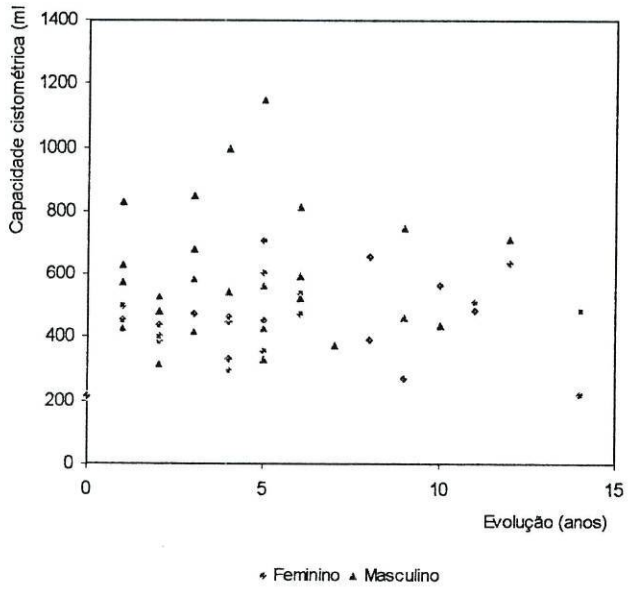


Fig. 14 - Variação da capacidade cistométrica segundo o tempo de evolução

A diminuição da sensibilidade que conduz ao atraso da primeira sensação de vontade de urinar, conduz igualmente ao aumento da capacidade cistométrica. Daí a boa correlação entre primeira sensação de vontade de urinar e capacidade cistométrica (fig. 15).

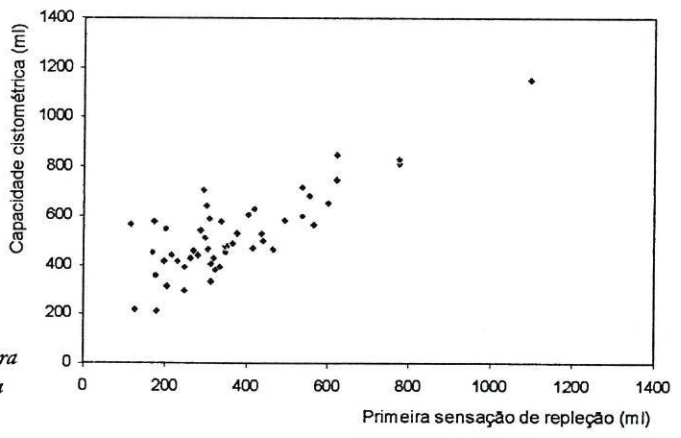


Fig.15 - Correlação entre a primeira sensação de vontade de urinar e a capacidade cistométrica

Compliance

Quando no fim da fase de enchimento se analisou a *compliance*, que traduz a relação entre o volume e a pressão do detrusor, encontrou-se um valor médio de 70 ml /cm H_2O, superior nas mulheres (91 ml/cm H_2O) em relação aos homens (51 ml/cm H_2O) de uma forma estatisticamente significativa ($p<0,05$), está ainda dentro dos parâmetros normais nos dois grupos. Não foi possível encontrar correlação significativa entre a *compliance* e o tempo de evolução da doença. Dos doentes estudados somente 10 apresentavam baixa *compliance* (fig. 16), sendo a sua distribuição uniforme ao longo dos anos: três doentes tinham entre 0 a 3 anos de evolução, quatro entre 4 a 6 anos e três mais de 6 anos de evolução.

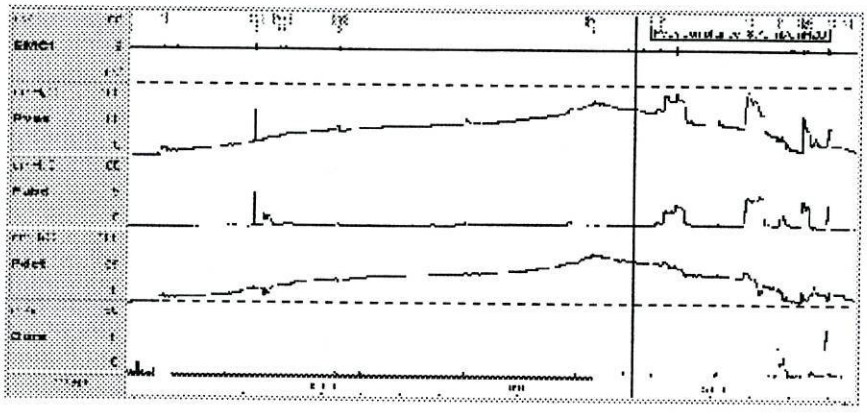


Fig. 16 - Cistometria: aumento da pressão do detrusor durante o enchimento vesical que se traduz por baixa compliance

Análise electromiográfica durante o enchimento

Relativamente à actividade electromiográfica durante o enchimento, verificou-se que 35 doentes (65%) não apresentaram aumento da actividade electromiográfica durante a repleção, sendo essa alteração notória desde a fase inicial da doença.

b) Fase de esvaziamento

Contracção voluntária do detrusor

A quantidade de doentes que exibiram contracção do detrusor durante a fase de esvaziamento foi pequena (10 doentes) e relativamente uniforme (fig. 17). No que respeita ao tempo de evolução da doença, dois doentes tinham entre 0 a 3 anos de evolução, dois, 4 a 6 anos e seis mais de 6 anos de evolução. Os restantes 44 doentes (81%) possuíam detrusor hipocontráctil ou acontráctil, considerando-se hipocontractilidade toda a contracção do detrusor com pressão inferior a 30 cm H_2O.

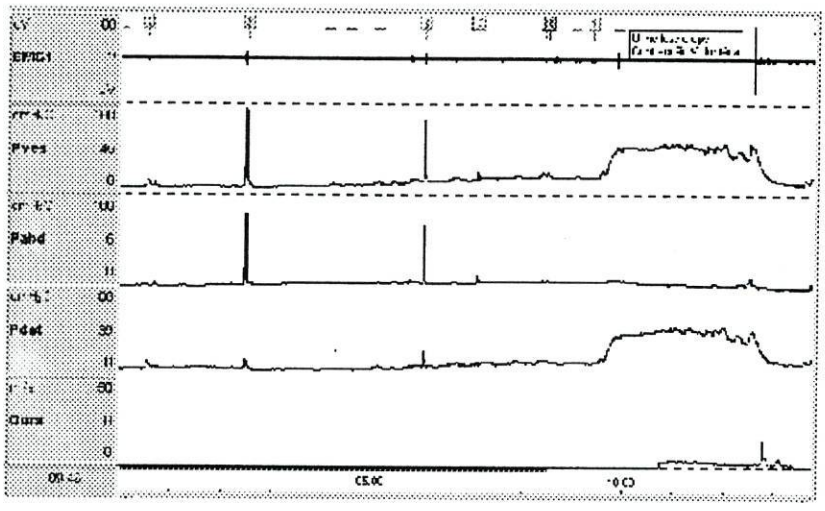


Fig. 17 - Cistometria: fase de enchimento normal; fase de esvaziamento com contracção voluntária do detrusor e diminuição simultânea da actividade electromiográfica do esfíncter externo

Quando se analisou a diferença da contractilidade do detrusor em relação ao sexo (fig. 18 e 19), encontrou-se uma mulher já com 9 anos de evolução capaz de contrair normalmente o detrusor. Nos homens, 9, com tempo de evolução da doença variando entre 1 e 15 anos, foram capazes de contrair adequadamente o detrusor,. A diferença entre os sexos tem obviamente significado estatístico ($p < 0,01$).

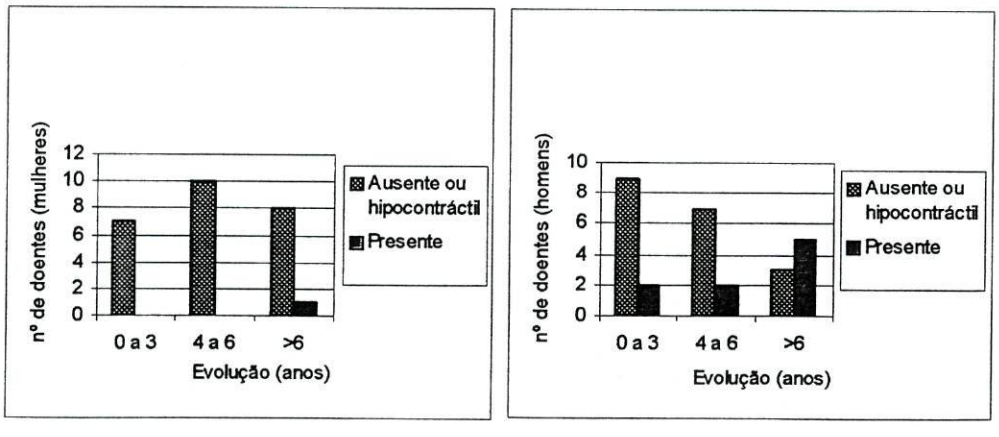


Fig. 18 e 19 - Avaliação da contracção do detrusor segundo o tempo de evolução e o sexo

Análise electromiográfica durante a micção

Na análise da actividade electromiográfica (EMG) do esfíncter anal na micção verificou-se haver dissinergia vésico-esfincteriana em 52 doentes (96%), considerando-se dissinergia o aumento ou manutenção da actividade electromiográfica durante a tentativa de micção (fig. 20) . Só um homem com 3 anos e uma mulher com 14 anos de evolução não apresentavam dissinergia.

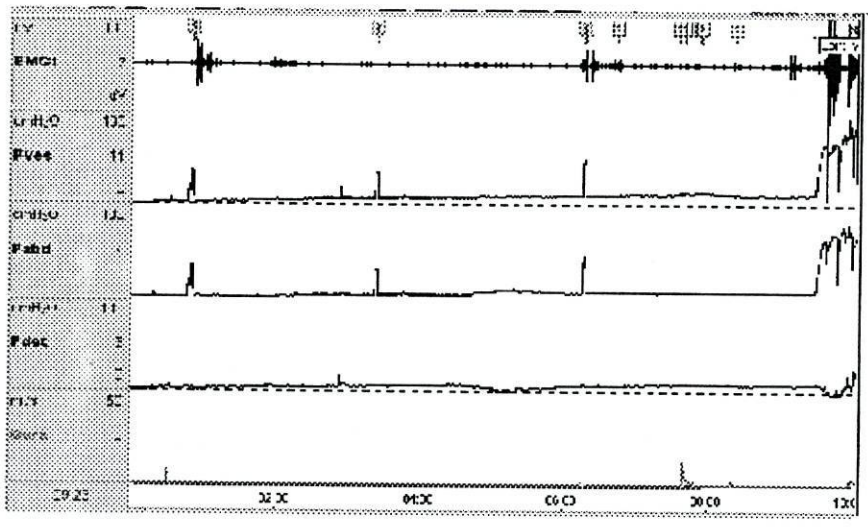


Fig.20 – Cistometria: compliance normal; aumento da actividade electromiográfica durante a tentativa de micção só à custa de aumento da pressão abdominal

Correlação da sensibilidade vesical e contracção do detrusor

Dos doentes observados só três apresentavam normal sensibilidade e contractilidade. Trinta e quatro (H:17; M:17) apresentavam simultaneamente alterações sensitivas e da contractilidade do detrusor. Dez doentes, oito mulheres e dois homens, mantinham sensibilidade normal e possuíam detrusor hipocontráctil. Em sete doentes, uma mulher e seis homens, foi encontrada hiposensibilidade com normocontractilidade do detrusor.

Fazendo a comparação entre os sexos verifica-se que na mulher é mais precoce o atingimento motor do detrusor e no homem o atingimento sensitivo, de forma estatisticamente significativa ($p<0,05$).

Correlação entre contracção abdominal e actividade EMG na micção

Comparando a existência de dissinergia vésico-esfincteriana com a presença ou ausência de contracção abdominal, verificou-se uma forte correlação entre estes dois parâmetros com significado estatístico ($p<0,05$). Assim, em 48 doentes (89%) registou-

se simultaneamente aumento de pressão abdominal e aumento de actividade EMG do esfíncter anal.

Correlação entre contracção do detrusor e actividade electromiográfica na micção

Em 43 casos (80%) a dissinergia vésico-esfincteriana aparecia em doentes com ausência de contracção do detrusor associada. Esta relação não assume significado estatístico (p>0,05).

Correlação entre disúria e dissinergia vésico-esfincteriana

Dos 42 doentes com disúria, 41 apresentavam dissinergia vésico-esfincteriana, mas a correlação entre estes dados não tem significado estatístico (p>0,05).

Perfilometria

Pressão máxima de encerramento

O estudo da pressão máxima de encerramento revelou pressão diminuída em 25 (46%) dos 54 doentes estudados e normalidade de pressão (fig.21) nos restantes 29 doentes (54 %). Não há diferença significativa entre os sexos (p>0,05).

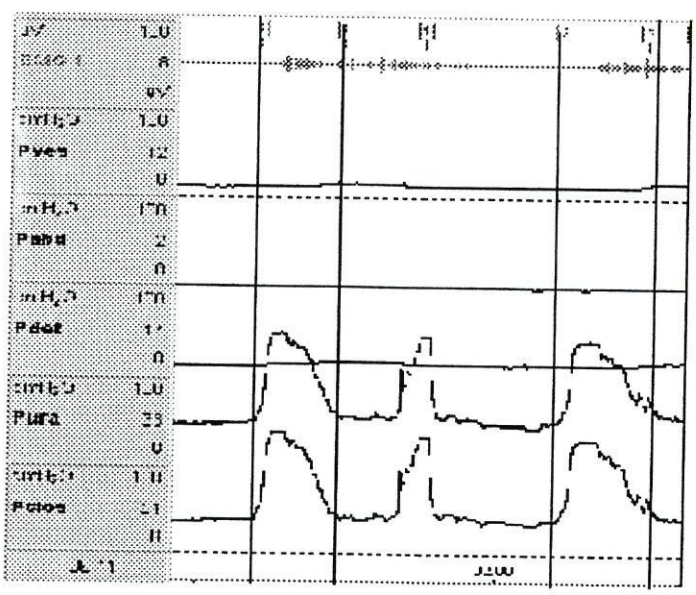


Fig. 21 – Perfilometria estática: pressão de encerramento normal

Quando se analisam os mesmos dados em relação aos anos de evolução da doença, o número de doentes com pressão normal diminui a partir dos 3 anos de evolução, encontrando-se o pico máximo de indivíduos com pressão de encerramento diminuída entre os 4 e os 6 anos.

A pressão máxima de encerramento foi analisada em repouso (estática) e no esforço de retenção (dinâmica). A diferença entre a pressão dinâmica e a pressão estática pode ser observada na fig. 22. Dos 54 doentes estudados, 27(50%) ainda conseguem aumentar a sua pressão máxima de encerramento no esforço de retenção, 9 (17%) mantêm uma pressão igual à de repouso e 18 (33%) baixam paradoxalmente a pressão máxima de encerramento.

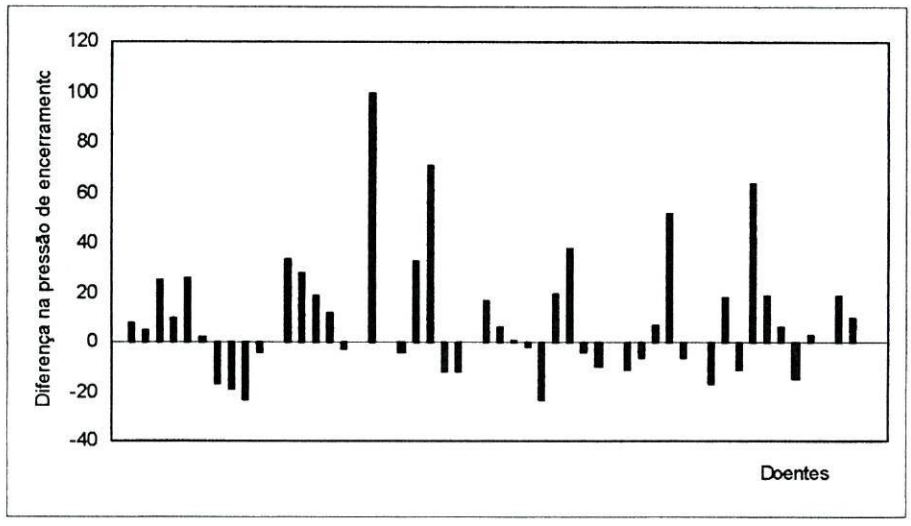


Fig. 22 - Diferença entre as pressões de encerramento, dinâmica e estática

Comprimento funcional

O comprimento funcional está diminuído em 30 dos doentes estudados (56%), sendo 14 do sexo masculino e 16 do sexo feminino. Não existem diferenças significativas entre os sexos ($p>0,05$).

Quando se analisa o mesmo parâmetro em relação aos anos de evolução da doença, verifica-se que o número de doentes com diminuição do comprimento funcional vai aumentando ao longo dos anos (fig.23).

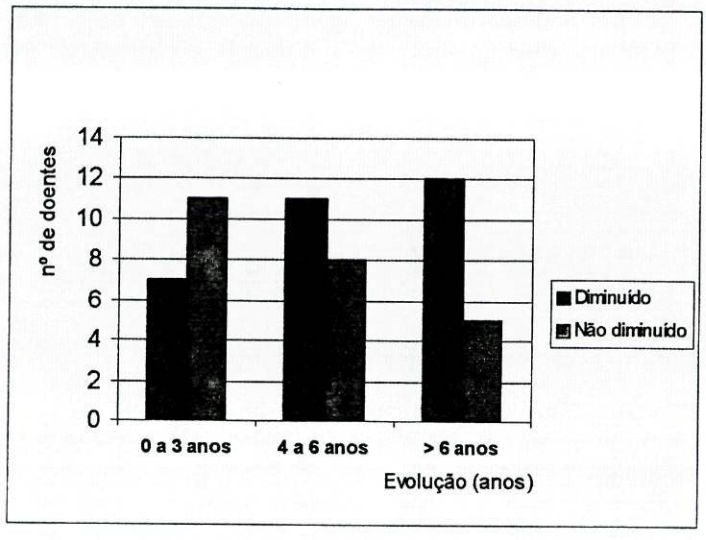


Fig. 23 - Variação do comprimento funcional segundo o tempo de evolução

Transmissão das pressões abdominais

Foi possível analisar a transmissão das pressões abdominais em 23 das 26 mulheres estudadas. Três casos não puderam ser analisados um, por problema técnico e os outros porque as doentes não apresentavam perfil uretral em repouso. Das doentes estudadas, 16 (62%) tinham baixa transmissão das pressões abdominais, 12 delas (46%) logo nos primeiros 6 anos de evolução da doença. Apenas sete doentes mantinham transmissão das pressões abdominais normal, quatro até aos 6 anos e as restantes três após 6 anos de evolução.

Correlação entre transmissão das pressões abdominais e perda de urina

Quando se analisou a correlação entre a transmissão das pressões abdominais e a perda simultânea de urina durante a execução da perfilometria, verificou-se que das sete mulheres com transmissão das pressões abdominais normal só uma apresentava perda de urina. Das 16 com transmissão das pressões abdominais diminuída oito apresentavam e oito não apresentavam perda de urina. Esta diferença não assume significado estatístico ($p>0,05$).

Correlação entre transmissão das pressões abdominais e incontinência

A correlação da transmissão das pressões abdominais com a incontinência também não se revelou significativa ($p>0,05$). Assim, das 7 doentes com transmissão das pressões superior a 50%, 6 (86%) eram incontinentes e das 16 com transmissão da pressão inferior a 50%, 12 (75%) apresentavam incontinência.

Na análise dos dados da perfilometria foi particularmente pesquisada a correlação com a existência de incontinência.

Correlação entre pressão máxima de encerramento e incontinência

Correlacionando pressão de encerramento máxima com incontinência, verificou-se que dos 29 doentes com pressão de encerramento normal, 17 apresentavam incontinência (59%) e dos 25 com pressão de encerramento diminuída, 20 (80%) eram incontinentes. Esta diferença não tem significado estatístico ($p>0,05$).

Correlação entre comprimento funcional e incontinência

Correlacionando comprimento funcional com incontinência constatou-se que dos 24 doentes com comprimento funcional normal, 13 eram incontinentes (54%), enquanto dos 30 doentes com comprimento funcional diminuído, 24 (80%) referiam incontinência. Esta diferença não tem significado estatístico ($p>0,05$).

Dados Ecográficos

Rim

A análise ecográfica do comprimento dos rins demostrou um tamanho médio de 10,4 cm do rim direito e 10,7 cm do rim esquerdo nos homens e 10,2 cm do rim direito e 10,4 cm do rim esquerdo nas mulheres. Esta diferença de tamanhos entre os sexos não tem significado estatístico ($p>0,05$). A análise do diâmetro antero-posterior em ambos os sexos demonstrou no rim direito uma média de 4,7 cm no homem e 4,4 cm na mulher e no rim esquerdo 4,9 cm no homem e 4,6 cm na mulher, valores significativamente diferentes entre os sexos, assumindo maior valor estatístico no rim esquerdo ($p< 0,05$ no rim direito e $p< 0,01$ no rim esquerdo). Apresentando as mulheres tamanho renal inferior ao dos homens e sendo esta diferença significativa no diâmetro antero-posterior nos dois rins, foi verificado se o tamanho renal sofria alterações ao longo da evolução da doença. Comparou-se o tamanho dos rins em dois grupos de doentes, um de 0 a 6 anos de evolução e outro com mais de 6 anos de evolução, considerando os sexos primeiro em conjunto e depois separadamente (masculino e feminino). A análise dos dois grupos com diferente tempo de evolução considerando os sexos em conjunto, revelou diferença significativa do ponto de vista estatístico do comprimento do rim esquerdo (fig. 24) mas não do direito (fig.25)

Isto é, doentes com mais de 6 anos de evolução têm um rim esquerdo significativamente menor do que os doentes com tempo de evolução inferior. A mesma análise por sexos demostrou que as mulheres com mais de 6 anos de evolução têm rins

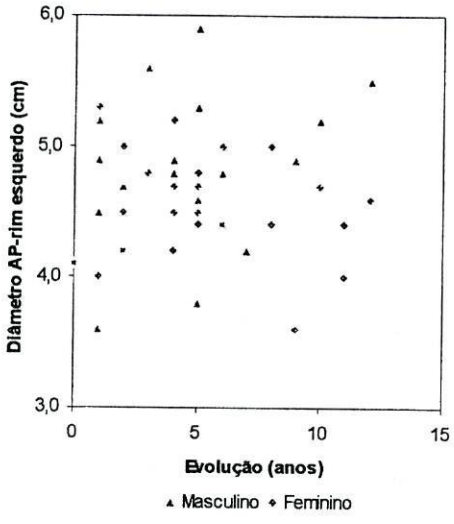


Fig. 24– Variação do comprimento do rim esquerdo segundo o tempo de evolução

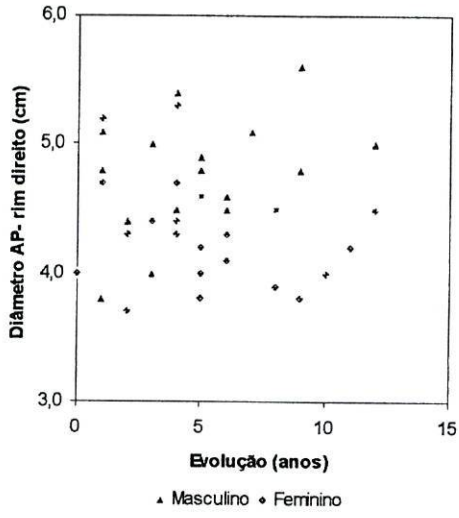


Fig.25 - Variação do comprimento do rim direito segundo o tempo de evolução

significativamente mais pequenos, sobretudo o esquerdo ($p<0,01$ para o rim esquerdo e $p<0,05$ para o rim direito).

No que respeita ao diâmetro antero-posterior a mesma análise não revelou diferenças significativas entre os dois grupos (≤6 anos e > 6 anos de evolução), quando os sexos foram analisados em separado, nos dois rins (fig 26 e 27). Quando os sexos foram considerados em conjunto a diferença assumiu significado estatístico ($p<0,05$), apresentando os doentes com mais de 6 anos de evolução diâmetro antero-posterior médio (4,4 cm) inferior ao grupo com 6 ou menos anos de evolução (4,7 cm).

Procurou-se saber se o tamanho dos rins estava relacionado com história de infecções urinárias, considerando-se nesta análise todas as infecções (com e sem febre). Verificou-se que o rim esquerdo era significativamente menor nos doentes que referiam história de infecção urinária quando considerados os dois sexos em conjunto ($p<0,05$). O comprimento do rim direito era significativamente menor em ambos os sexos, nos indivíduos com história de infecção urinária, quando considerados os sexos masculino e feminino em separado ($p<0,05$). A análise do diâmetro antero-posterior revelou diferença significativa (rim menor nos indivíduos com infecção) no rim esquerdo ($p<0,01$) quando analisado nos dois sexo em conjunto. No rim direito não houve diferença significativa do diâmetro antero-posterior nos doentes com e sem história de infecção urinária ($p>0,05$).

A mesma análise relativamente ao comprimento e ao diâmetro antero-posterior dos rins efectuada nos doentes que apresentavam história de infecção urinária acompanhada de febre revelou não haver diferença significativa nos doentes com e sem infecção ($p>0,05$)

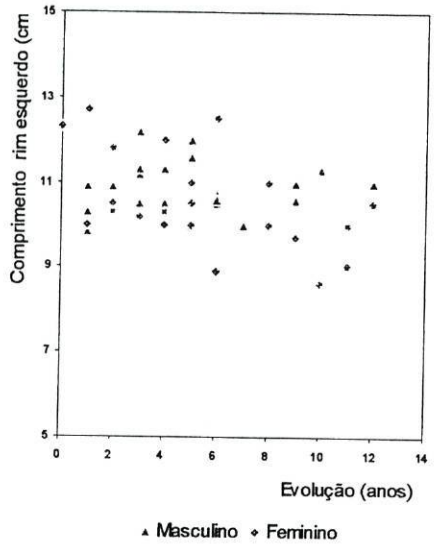


Fig. 26 - Diâmetro antero-posterior do rim esquerdo segundo o tempo de evolução

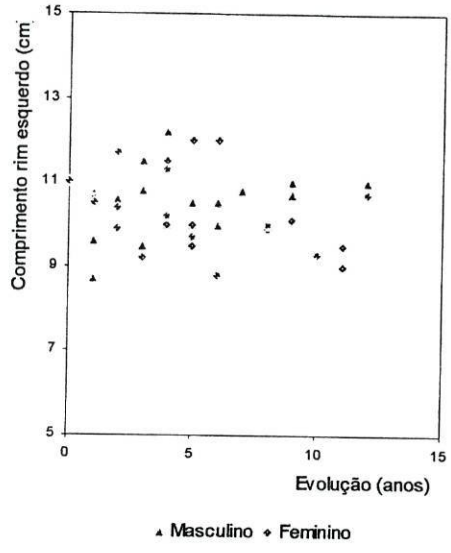


Fig. 27 - Diâmetro antero-posterior do rim direito segundo o tempo de evolução

Colo Vesical

O estudo ecográfico do colo vesical mostrou haver abertura espontânea do colo vesical em 30 doentes (fig. 28). Globalmente não há diferença estatisticamente significativa entre colo vesical aberto ou fechado nos dois sexos, apesar do colo aberto ser encontrado mais frequentemente nos homens (19 homens; 11 mulheres).

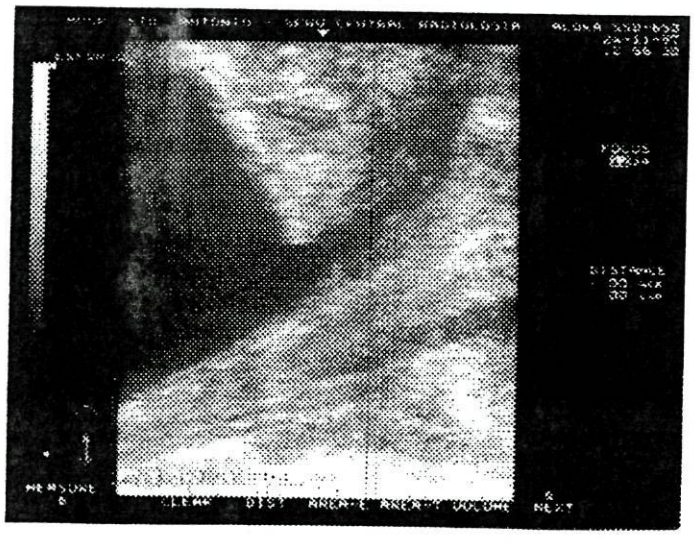


Fig. 28 - Imagem Ecográfica: colo vesical aberto.

No entanto, quando fazemos essa análise por grupos segundo o tempo de evolução da doença (fig. 29 e 30), verificamos que o número de colos vesicais abertos aumenta ao longo dos anos e que no grupo entre os 4 e os 6 anos de evolução a frequência de colo aberto é superior nos homens ($p<0,01$).

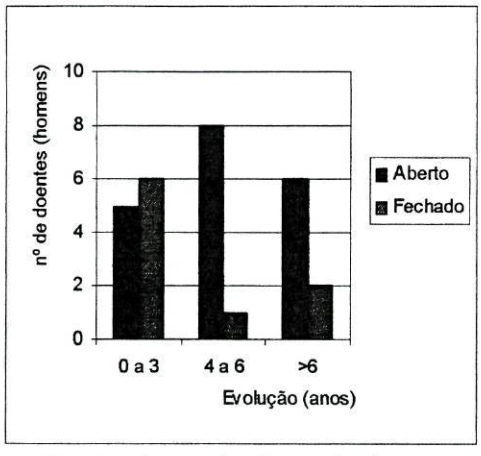


Fig. 29 - Abertura do colo vesical no homem segundo o tempo de evolução

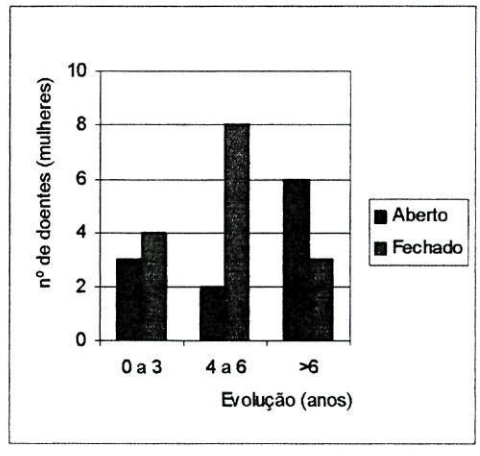


Fig. 30 - Abertura do colo vesical na mulher segundo o tempo de evolução

Correlação entre colo vesical aberto e incontinência

Procurou-se saber se a presença de colo vesical aberto influenciava a ocorrência de incontinência. De facto encontramos incontinência em 73% dos doentes com colo aberto e em 54% dos doentes com colo fechado, mas sem significado estatístico ($p>0,05$).

Correlação entre dificuldade em urinar e abertura do colo vesical

Na tentativa de estabelecer correlação entre colo vesical aberto e disúria, verificou-se que apesar da maioria dos indivíduos com colo aberto apresentar disúria (de 30 doentes com colo aberto 24 tinham disúria) essa correlação não é estatisticamente significativa ($p>0,05$)

Correlação entre falência simpática e abertura do colo vesical

Seguidamente procurou-se a possível correlação entre falência simpática e abertura do colo vesical. Considerou-se haver falência simpática quando a diferença entre a TA sistólica medida com o doente deitado e ao fim de um minuto em pé foi igual ou superior a 5 mmHg. Apesar de 20 dos doentes (67%) com colo vesical aberto

apresentarem falência simpática, verificou-se não existir correlação estatisticamente significativa (p>0,05).

Flutuação do colo vesical

Durante a execução da ecografia observou-se em oito doentes, actividade espontânea de abertura e fecho do colo vesical aqui referida como flutuações do colo vesical. Tentou-se posteriormente analisar se esta alteração era mais frequente nalgum dos sexos e se havia relação com o tempo de evolução da doença. Na análise por sexos verificou-se não haver diferença estatisticamente significativa, embora a prevalência fosse maior no sexo masculino (6 homens; 2 mulheres). Em relação ao tempo de evolução, três doentes tinham entre 0-3 anos de doença e cinco mais de 6 anos o que também não assume significado estatístico.

Espessura da parede vesical

Quando analisamos o espessamento da parede vesical definimos como normal a espessura da parede vesical igual ou inferior a 2 mm. A medida foi efectuada sempre no mesmo local por exame ecográfico com sonda endocavitária, na base da bexiga junto à parede posterior. Vinte e três doentes tinham aumento da espessura vesical (fig. 31) e destes, 13 apresentavam ainda a parede trabeculada (H:8; M: 5). Constatou-se que ao longo dos anos um número crescente de doentes tinham aumento da espessura da parede vesical e, apesar de se verificar que com mais de 6 anos de evolução só três doentes apresentavam espessura vesical normal, não existe correlação estatisticamente significativa entre espessamento vesical e tempo de evolução da doença (p>0,05).

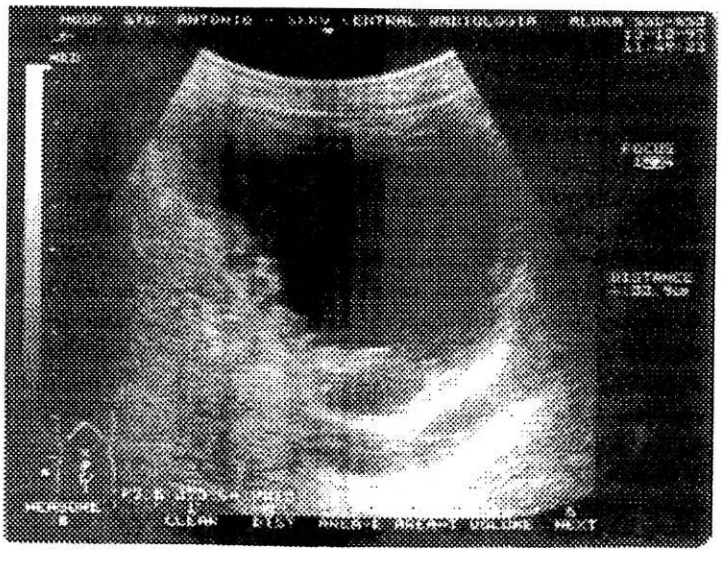


Fig. 31 - Imagem Ecográfica: parede da bexiga espessada e trabeculada

Ao procurar a existência de diferença de espessura vesical nos dois sexos os resultados encontrados sugerem que o espessamento vesical é maior nos homens que nas mulheres (H:21; M:15), apesar da diferença não ser significativa (p>0,05).

Correlação entre disúria e espessameto vesical

A análise destes parâmetros sugere que os indivíduos com disúria têm mais frequente espessamento da parede vesical do que os que não apresentam disúria,(dos 42 doentes com disúria, 28 tinham espessamento vesical), apesar da diferença não ter significado estatístico (p>0,05).

Correlação entre dilatação ureteral, espessamento vesical e compliance

Todos os oito doentes com dilatação ureteral apresentavam aumento de espessura da parede vesical. Curiosamente, o mesmo não se passou para a *compliance*. Dos 10 doentes com baixa *compliance* só três apresentavam dilatação ureteral, não havendo portanto correlação entre baixa *compliance* e dilatação ureteral (p>0,05). A baixa *compliance* tem no entanto correlação positiva com espessamento vesical. De facto os 10 doentes com baixa *compliance* apresentavam todos espessamento da parede.(p<0,05).

Dados Analíticos

Foi possível obter análises em 53 doentes. Como já foi referido no capítulo doentes e métodos a avaliação da função renal foi efectuada através dos valores séricos da ureia e da creatinina uma vez que pelas razões atrás expostas a colheita de urina de 24 horas não seria fiável nalguns doentes.

Ureia e creatinina

Nos doentes estudados só em cinco foi detectado aumento da ureia sérica, num homem e em quatro mulheres. Correlacionando este parâmetro com o tempo de evolução verificou-se que dois doentes se encontravam nos primeiros 6 anos e três ultrapassavam os 6 anos de evolução da doença. Só três doentes do sexo masculino apresentavam alterações da creatinina sérica, um com 1, outro com 10 e outro com 15 anos de evolução. Só se verificou coincidência de aumento de ureia e creatinina sérica em dois homens respectivamente com um e quinze anos de evolução.

Proteinúria

Em 16 dos 53 casos estudados, foi encontrado um valor de proteinúria superior ao normal. Os valores encontrados no sexo masculino e feminino são sobreponíveis (H:8;M:8) e a diferença existente em relação ao tempo de evolução da doença não tem significado estatístico (p>0,05).

Estudo comparativo entre a primeira e a segunda carta miccional

Face aos resultados do exame efectuado a cada doente: clínico, urodinâmico e ecográfico, portanto numa fase posterior do estudo, entendemos ser útil realizar segunda carta miccional para avaliar as modificações decorrentes do tratamento instituído. Embora na maior parte dos doentes tenha sido possível obter indicações verbais sobre a melhoria verificada, só oito doentes realizaram segunda carta miccional, muitas das vezes por manifesta dificuldade cultural. Desses oito doentes, seis foram instruídos a esvaziar a bexiga por horário de 4 em 4 horas com manobras de Valsalva e Credé. A um doente que apresentava baixa *compliance*, para além destes procedimentos, foi introduzido um anticolinérgico. Nas cistometrias realizadas antes e depois da medicação (fig. 32 e 33) é notória a melhoria *da compliance.*

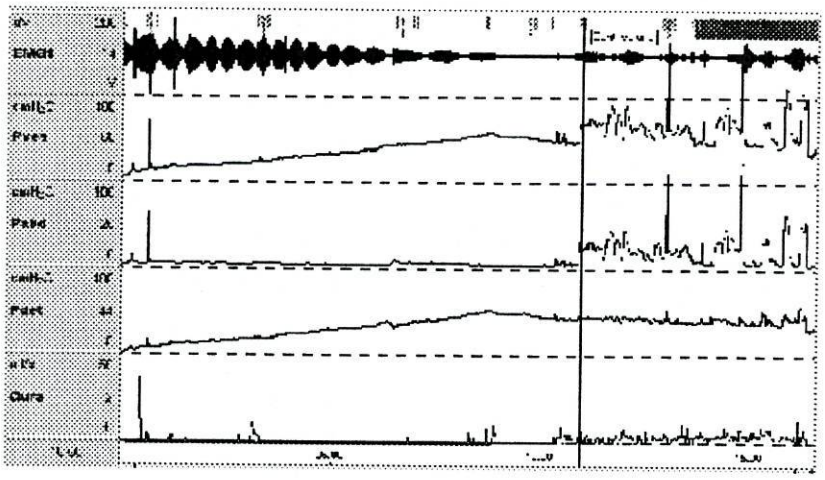


Fig. 32 - Cistometria: aumento da pressão do detrusor que se traduz por uma compliance de 9,6 ml/cmH_2O no fim da fase de enchimento

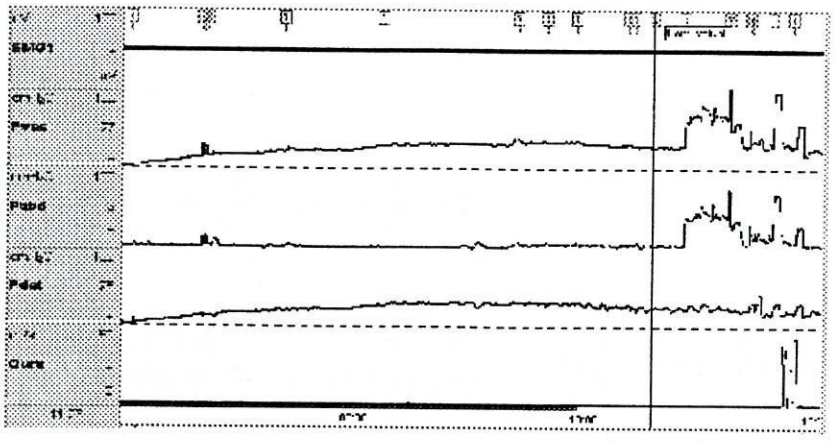


Fig. 33 - Cistometria realizada 4 meses após 7,5 mg de oxibutinina por dia: compliance15,5 ml/cmH_2O

A outro doente, com incontinência praticamente contínua e com colo vesical aberto (fig. 34), foram prescritas algaliações intermitentes associadas a α- estimulante (5 mg de cloridrato de midodrine por dia). A ecografia de controlo (fig. 35) mostrou redução notória da abertura do colo vesical sob medicação.

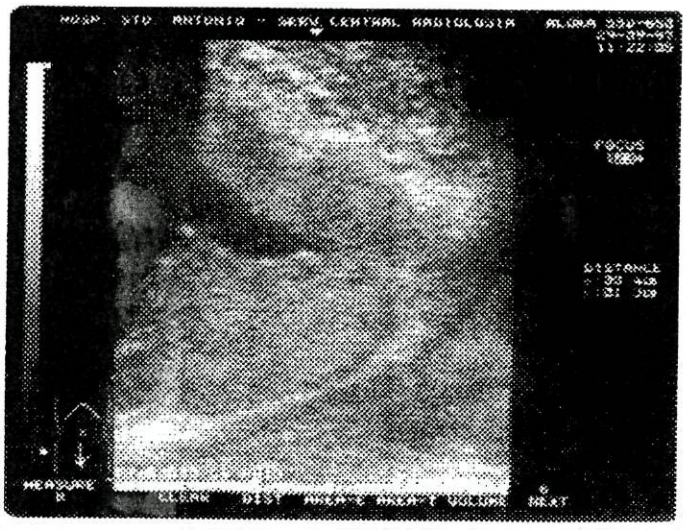


Fig. 34 – Imagem Ecográfica: Abertura do colo vesical.

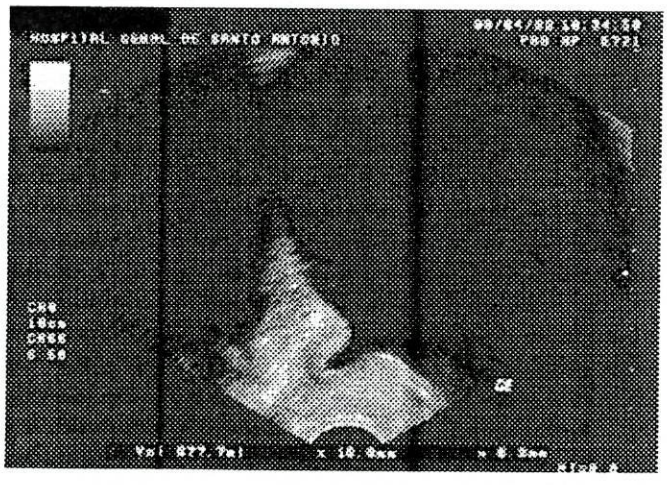


Fig. 35 - Imagem ecográfica: redução da abertura do colo vesical após terapêutica com α- estimulante

A fim de elaborar o estudo comparativo (Quadros VII e VIII), voltámos a determinar as médias, agora só nestes oito doentes, dos valores da primeira carta miccional - volume urinário médio, frequência média diurna, frequência média nocturna e número de episódios de incontinência. Constata-se que o volume urinário assim como a frequência média diurna diminui, a frequência média nocturna mantém-se praticamente constante e o número de episódios de incontinência nas 24 horas diminui de 2,9 para 0,5.

Quadro VII - Primeira carta miccional, antes de qualquer indicação terapêutica

Sexo	Tempo Evolução (anos)	Vol. Mín. (ml)	Vol. Máx. (ml)	Vol. Médio urinado	Freq. Média diurna	Freq. Média nocturna	N.º Episódios incontinência	Méd. Vol. urinado/-24 horas	Méd. Vol. ingerido/-24 horas
Masculino	6	330	700	591	3,5	0	0	2070	1595
Feminino	4	50	900	350	4,5	0	0	1575	1175
Masculino	9	110	700	294	4,5	0	1	1325	1100
Feminino	5	100	700	277	7,5	0	2	2080	1670
Feminino	5	100	700	236	7,5	0	5	1775	800
Feminino	11	125	400	205	10,0	0	contínua	1025	1650
Masculino	5	200	600	343	7,0	1	0	2750	2850
Masculino	15	50	350	183	11,5	1	12	2200	2850
Média	7,5	133	631	309,1	7,0	0,2	2,9	1850	1711

Quadro VIII - Segunda carta miccional, após indicações terapêuticas

Sexo	Tempo Evolução (anos)	Vol. Mín. 2 (ml)	Vol. Máx. 2 (ml)	Vol. Médio urinado 2	Freq. Média diurna 2	Freq. Média nocturna 2	N.º Episódios incontinência	Méd. Vol. urinado/-24 horas	Méd. Vol. ingerido/-24 horas
Masculino	6	200	600	335	6,0	1	0	2345	1500
Feminino	4	50	300	153	5,5	2	0	1150	775
Masculino	9	200	600	402	4,0	0	0	1610	850
Feminino	5	150	600	256	6,5	0	0,5	1670	1350
Feminino	5	150	600	240	5,5	0	2,5	1325	450
Feminino	11	125	250	193	5,5	0	0	1062	2125
Masculino	5	100	700	310	10,0	0	0	3100	3265
Masculino	15	150	600	377	4,5	0	1	1700	2100
Média	7,5	140	531	283	5,9	0,4	0,5	1745	1552

Na fig. 36 podemos observar a diferença entre o volume médio urinado nas duas cartas miccionais.

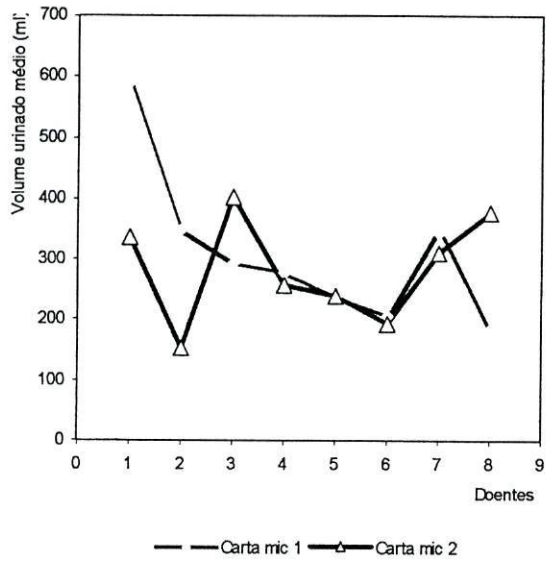


Fig. 36 - Volume urinário médio: primeira e segunda carta miccional

Assinale-se que no doente em que foi introduzido um anticolinérgico, não se observou agravamento da dificuldade em urinar e houve melhoria da incontinência. No doente que passou a fazer algaliação intermitente e α- estimulante, a incontinência praticamente contínua transformou-se em perda esporádica de pequena quantidade de urina.

Doentes assintomáticos do ponto de vista urinário

Curiosamente, quando se analisaram pormenorizadamente os nove doentes (6 homens e 3 mulheres) que negaram à data da observação qualquer sintomatologia urinária, constatámos que, alguns apresentavam alterações nos exames realizados. Na cistometria, a primeira sensação à repleção era em 3 homens francamente anómala (347, 492 e 623 ml) e a contracção do detrusor só foi possível obter em dois destes doentes.

A fluxometria, nos sete doentes que foi possível analisar, demonstrou em seis casos traçado de baixo fluxo com utilização dos músculos abdominais. Só num caso foi normal. O *average flow* rate médio foi nestes sete casos de 10 ml/seg e o *peak flow* de 19 ml/seg. O volume residual já se encontrava elevado em dois doentes (150 e 350 ml).

Ecograficamente, a parede vesical encontrava-se espessada em quatro doentes e o colo vesical aberto em dois.

Estes achados mostram que as alterações vésico-esfincterianas são mais precoces que os sintomas.

4. Discussão

Quando há alguns anos nos propusemos realizar o estudo da disfunção vésico-esfincteriana na polineuropatia amiloidótica familiar partíamos com algumas noções preconceituosas. Pensávamos que a primeira fase, de retenção, era devida à perda da normal sensação de distensão vesical associada à contracção ineficaz do detrusor e que a segunda fase, de incontinência, se instalaria quando à hiperdistensão se associasse o défice de inervação do esfíncter externo uma vez que o atingimento provavelmente mais precoce das fibras simpáticas já teria posto em causa a competência do esfíncter interno. Pensávamos também que única explicação para a dificuldade em urinar nestes doentes seria a hipocontractilidade ou acontractilidade do detrusor. Contudo se a ausência de contracção do detrusor fosse a única causa da disúria, seria estranho que ela existisse pelo menos na mulher, uma vez que maioria das mulheres normais consegue urinar só com aumento de pressão intra-abdominal e relaxamento do esfíncter externo[1,2].

Baseávamo-nos no conhecimento adquirido no estudo de bexigas neurogénicas de outras etiologias, na relação que se começava a estabelecer com o funcionamento vésico-esfincteriano na PAF e nos trabalhos publicados, particularmente no artigo *princeps* de Corino de Andrade[3] e numa extensa revisão efectuada em 1994.

Volvido o tempo, em algumas situações só confirmamos o esperado. Noutras fomos surpreendidos pelos resultados. Mas em outras pensamos ter encontrado respostas em relação a aspectos até aqui ignorados da disfunção vésico-esfincteriana da PAF. E por fim é interessante assinalar que alguns achados ajudam a corroborar teorias ainda não comprovadas da neurofisiologia vésico-esfincteriana.

A amostra

O propósito inicial era estudar três grupos de doentes em diferentes fases de evolução. Poderia assim proceder-se a uma análise faseada da doença que permitisse traçar o perfil de evolução do atingimento vésico-esfincteriano e contribuir para que, em relação à neuropatia autonómica, simpática e parassimpática, se estabelecessem patamares de lesão.

Pensou-se mais tarde incluir um quarto grupo correspondente aos doentes sujeitos a transplante hepático nos quais o estudo seria útil por duas ordens de razões. A primeira porque quando são transplantados provavelmente têm já, quase todos, uma bexiga neurogénica, com o inerente risco de retenção urinária e infecções do tracto urinário de repetição. A excepção seria constituída pelo transplante em doentes assintomáticos e, mesmo nesses, sem a certeza que não possa haver alterações vesicais. É que alguns poderão apresentar baixa *compliance* com o inerente risco do tracto urinário superior e de infecções urinárias, sobretudo se a pressão do detrusor exceder 40 cmH_2O[4-7]. E como o estudo urodinâmico não faz parte do protocolo pré-transplante, não sabemos qual a pressão de

repleção de cada doente. A segunda razão reside no facto de constituírem um grupo em que a sobrevida se vai alargando cada vez mais, sendo útil avaliar a evolução das manifestações vésico-esfincterianas.

No decurso do estudo apercebemo-nos que o primeiro objectivo se baseava numa falsa expectativa, uma vez que o atingimento do sistema nervoso autónomo é precoce na instalação da doença e já se encontra por isso completado ao fim de poucos anos de evolução. Não haveria portanto vantagem em estudá-lo sistematicamente a 3, 6 e mais anos de evolução. O faseamento entre o atingimento simpático e parassimpático terá que ser procurado na fase inicial da doença. Decidiu-se por isso estudar os doentes apenas como um grupo, dividindo a amostra pontualmente em grupos de evolução, se necessário.

Estudamos 56 e não os 90 doentes previstos à partida dada a dificuldade de recrutamento de doentes mesmo recorrendo durante dois anos e meio primeiro à proveniência clássica do Centro de Estudos de Paramiloidose, mais tarde ao Centro de Estudos e Apoio à Paramiloidose da Póvoa do Varzim e mesmo a alguns doentes que por uma razão ou por outra demandavam o Serviço de Fisiatria do Hospital. Assim, quando já se havia estudado um número de doentes ao qual podia ser atribuída significância estatística encerrou-se o trabalho prático. Dois indivíduos posteriormente foram excluídos, por terem sido observados numa fase assintomática e não possuírem quaisquer alterações. Entendeu-se, não ser o momento de estudar os portadores assintomáticos.

A amostra obtida mostrou-se equilibrada em relação ao tempo de evolução médio da doença, 6 anos na mulher e 5,6 anos no homem. Esse equilíbrio mantêm-se se, de um modo arbitrário, se dividirem os doentes em grupos por anos de evolução: 18 doentes entre os 0 e os 3 anos de evolução, 19 entre os 4 e 6 anos e 17 com mais de 6 anos. Esta distribuição da amostra permitiu evidenciar integralmente o tipo de alterações vésico-esfincterianas nos doentes com PAF ao longo do tempo. Mesmo para os estudos faseados que, como referido, foi por vezes necessário realizar, raramente os números impediram a obtenção de resultados se não conclusivos do ponto de vista estatístico, pelo menos orientadores.

No que respeita os doentes transplantados, cedo foram excluídos por se sentir que, em relação à maioria dos elementos do grupo dos transplantes do Hospital Geral de Santo António e mesmo do Hospital de São João, havia a convicção de que se tratava de um estudo invasivo que comportava risco na sua realização.

Nem sempre foi fácil compatibilizar neste trabalho os imperativos de um estudo aprofundado com os princípios éticos. Optou-se por não causar prejuízo aos doentes, mesmo que se tratasse de mal estar temporário, sem que isso fosse necessário para a aquisição de conhecimentos que permitisse obter benefícios para eles ou para outros, no futuro. Por esta razão não foram efectuados estudos de controlo, submetendo indivíduos sem patologia a um conjunto de exames mais ou menos invasivos. Antes de iniciar o trabalho, o projecto de estudo foi submetido ao parecer da Comissão de Ética, tendo sido aprovado.

A metodologia

A preocupação principal na escolha da metodologia foi conciliar rigor com celeridade de processos de forma a poder obter a maior quantidade de informação útil no menor espaço de tempo. Seguindo esse critério, optou-se por estudar os doentes do ponto de vista clínico, urodinâmico, ecográfico e analítico. A inclusão de mais exames no estudo de cada doente poderia torna-lo inexequível. Mesmo com este protocolo obteve-se uma base de dados demasiado extensa, razão pela qual nem toda a informação foi tratada, ficando a aguardar outra oportunidade.

Os resultados

Dados clínicos

Idade e modo de início

Na amostra estudada a idade de início da doença é significativamente superior na mulher (34 anos) em relação ao homem (30 anos), o que está de acordo com o que foi encontrado no maior estudo clínico publicado sobre PAF na população portuguesa (M: 33 anos; H: 31 anos)[8].

Em relação ao sintoma inicial, a diminuição da sensibilidade (30%), as parestesias (30%) e as dores nos membros inferiores (9%) perfazem no conjunto 69 % dos sintomas iniciais, sendo referidos em 50,2% dos casos na revisão clínica já citada[8]. As perturbações intestinais surgiram em 20% dos doentes, abaixo dos 36,5% referidos na literatura[8]. A perda de peso só foi sintoma inicial nesta série em 4% dos casos, bastante inferior aos 15,1% referidos[8]. Curioso é registar que um dos doentes estudados apresentou incontinência urinária como primeiro sintoma e um outro aumento da frequência urinária. Na revisão de 483 casos os sintomas urinários não figuram como sintomas inaugurais[8].

Sintomatologia vésico-esfincteriana

Quando se analisam os sintomas vésico-esfincterianos, é importante reter que em 50 % dos doentes surgiram nos primeiros três anos da doença e em 17% logo no primeiro ano, não havendo diferenças significativas nos dois sexos. Tal como já referido noutros estudos[9,10], o primeiro sintoma urinário foi dificuldade em urinar. Nesta série, esse sintoma foi nitidamente mais precoce (3,9 anos) e ligeiramente mais frequente no homem (H:23; M:16) que na mulher (4,2 anos). A incontinência, normalmente de esforço, surgiu como segundo sintoma urinário mais frequente e neste caso quase simultaneamente no homem (4,3 anos) e na mulher (4,6 anos).

Estes sintomas (retenção urinária e incontinência ou combinação de ambos) são também descritos na polineuropatia diabética[11]. Curiosamente na pandisautonomia e

na disautonomia colinérgica ocorre retenção urinária mas não incontinência, porque, apesar de o colo vesical se encontrar aberto, o esfíncter externo mantém-se íntegro[12,13]. Nos estudos publicados sobre estas patologias não há no entanto explicação cabal para estes sintomas.

O facto da disúria ser ligeiramente mais frequente e sobretudo mais precoce no homem levanta a hipótese de estar relacionada com a maior importância da inervação α-adrenérgica da uretra masculina[1,14,15,16] e da sua inter-funcionalidade com a actividade motora do detrusor precocemente comprometida, o que se traduz pela impossibilidade do colo abrir ou fechar independentemente da contracção ou relaxamento deste músculo[17-21].

A frequente prescrição de antidepressivos a estes doentes obriga a dar particular atenção à medicação que está a ser administrada. Muitos destes fármacos, particularmente os tricíclicos, tem acção anticolinérgica, o que os pode contraindicar pela possibilidade de agravarem a disúria e inclusivamente desencadearem retenção aguda. A nível vesical o potente efeito inibidor que possuem sobre o músculo liso da bexiga parece não ser nem anticolinérgico nem adrenérgico[22-24]. Clinicamente esta droga diminui a contractilidade da bexiga e aumenta a resistência uretral[25-27].

Muitas outras drogas podem inibir a contractibilidade vesical nomeadamente todos os anticolinérgicos, relaxantes musculotrópicos, inibidores das prostaglandinas, antagonistas do cálcio, inibidores polisinápticos, e estimuladores β-adrenérgicos. Ou aumentar a resistência uretral tal como os α-estimulantes[28]. Por tudo isto qualquer fármaco a administrar, mesmo uma medicação para a gripe, deve ser ponderada.

Infecções urinárias

Metade dos doentes (50%) apresentam, em alguma fase de evolução da doença, infecções urinárias sintomáticas ou assintomáticas associadas a quadros de hipertermia em 30% dos casos. Este resultado está de acordo com um estudo efectuado em 28 doentes suecos em que se detectou bacteriúria em 46% dos casos sendo esta mais frequente nos doentes com maior tempo de evolução[10]. As infecções urinárias de repetição são também referidas na disfunção vésico-esfincteriana da polineuropatia diabética, secundárias ao aumento do volume residual[11,29,30] sendo uma constante nas bexigas neurogénicas não tratadas, envolvendo muitas vezes o tracto urinário superior[31-35]

O mau esvaziamento vesical destes doentes deverá ser factor desencadeador de infecções, uma vez que se sabe desde a década de 70 que a distensão vesical causa diminuição do fluxo sanguíneo no parênquima e no uroepitelium, facilitando a invasão de microorganismos provenientes da flora bacteriana do paciente com consequente infecção urinária[31,32].

Na nossa amostra a incidência de infecções urinárias foi significativamente maior nas mulheres, tal como se verifica na população em geral. Na PAF a incidência de infecções urinárias é no entanto maior do que na população em geral uma vez que tal

como na diabetes cursa com alterações neurogénicas da bexiga que se traduzem por diminuição da eficácia da micção e consequente aumento do volume residual[11,30,36,37]. Muitas das infecções são contudo assintomáticas dado que entre as primeiras alterações vesicais se conta o défice de sensibilidade, o que impossibilita os doentes de reconhecer a sua presença. Neste trabalho a história de infecções assintomáticas foi obtida em doentes que, a título meramente ocasional, fizeram análises microbiológicas de urina. O diagnóstico correcto implicará a execução de estudo microbiológico seriado de urina a todos os doentes.

Disfunção sexual e intestinal

Dada a coincidente inervação da função vésico-esfincteriana e das funções sexual e intestinal, foi também efectuado o seu estudo. Encontrou-se uma grande percentagem de homens com disfunção sexual (82%) que surgiu em média 2,4 anos após o início da doença, mais precoce e frequente que as alterações sexuais da mulher (3,2 anos). Era de resto um achado esperado, porque para o desempenho sexual do homem é muito mais importante a integridade da inervação autonómica do que para a mulher[38].

Os sintomas intestinais foram também muito frequentes (81 %) e curiosamente também mais precoces no homem (2,0 anos) que na mulher (3,3 anos), embora sem significado estatístico.

Os sintomas vésico-esfincterianos, sexuais e intestinais tiveram um *timing* de aparecimento muito semelhante, reflectindo provavelmente o atingimento simultâneo do sistema nervoso autónomo nos diferentes orgãos-alvo. Mas a análise por sexos parece indicar que a mulher tem alguma protecção em relação ao desenvolvimento da doença, uma vez que manifesta os primeiros sintomas, as alterações vesicais, sexuais e intestinais mais tardiamente. Também as alterações neuro-urológicas a seguir referidas são mais precoces e frequentes no homem. Estes achados afastam-se, neste ponto, dos referidos anteriormente[8]. Seria interessante investigar qual a razão desta protecção na mulher.

Alterações sensitivas sagradas

A sensibilidade dolorosa sagrada apresentou-se alterada em 52% dos doentes, mais frequentemente no homem (57%) do que na mulher (46%). Os doentes observados com estas alterações tinham em média 8,1 anos de evolução na mulher e 7,2 anos no homem, o que traduz um envolvimento mais tardio relativamente ao aparecimento dos sintomas vésico-esfincterianos. O mesmo se passou em relação à sensibilidade táctil sagrada, com pequenas diferenças. Ressalta neste estudo que as alterações sensitivas cutâneas nos dermátomos sagrados surgiram mais tardiamente do que as alterações sensitivas do detrusor veiculadas pelo parassimpático, pelo que o exame sensitivo destes dermâtomos não serve como indicador da sensibilidade do detrusor.

Reflexos neuro-urológicos

No restante exame neuro-urológico, o tónus anal e a contracção voluntária do esfíncter

anal são os parâmetros mais atingidos, não só percentualmente mas também em relação ao tempo de aparecimento das alterações. Assim, o tónus aparece diminuído em 63% dos doentes, observando-se diminuição da capacidade contráctil do esfíncter anal em 74%. Estas alterações, que reflectem o atingimento da inervação do esfíncter anal, são notadas em 20 homens (37%) e 25 mulheres (46%) nos primeiros 6 anos da doença.

O reflexo anal e o bulbo-cavernoso ou clitório- anal encontravam-se ausentes em 35% dos casos, o primeiro mais atingido no sexo feminino (H:8; M:11) e o segundo mais no sexo masculino (H:12; M:7), sem que esta diferença tenha significado estatístico. No estudo efectuado por Mascarenhas[39] é referida ausência do reflexo ano-cutâneo em 63,5% dos doentes com neuropatia sensitivo-motora. A pesquisa destes reflexos permite, quando alterados, apontar para uma lesão envolvendo os nervos sagrados, mas a ausência de alterações não exclui a presença de lesão neurológica, tal como demonstrado num estudo clínico e electromiográfico do reflexo bulbo-cavernoso em 299 doentes[40].

Soalho pélvico

Das 24 doentes em que foi analisada a força de contracção dos músculos elevadores do soalho pélvico, só cinco possuíam força muscular superior a 3. Em 50% dos casos o défice de força ocorria logo nos primeiros 6 anos da doença, o que reflecte atingimento motor do soalho pélvico. Numa doente observada já com 10 anos de evolução, quando lhe foi pedido para tossir durante a realização da perfilometria, visualizou-se abaixamento marcado de todo o soalho pélvico com ptose visceral.

Inicialmente pensou-se excluir do estudo doentes com ptose pélvica por se tratar de um factor capaz de gerar incontinência. Posteriormente verificou-se que, a não ser que houvesse história prévia de ptose, o próprio atingimento motor do soalho pélvico resultante da neuropatia poderá predispor ao aparecimento de ptose. De facto, nas 26 doentes estudadas, cinco apresentavam alguma forma de ptose pélvica. Em duas havia história de parto distócico, nas outras três os partos foram eutócicos, mas pelo menos um dos filhos tinha peso à nascença superior a 3,4 kg. Todas negaram incontinência até o aparecimento da doença.

Analisando a força muscular nestes cinco casos, constatou-se que todas as doentes tinham diminuição da contracção dos elevadores do soalho pélvico, o que sugere o défice muscular como um factor causal de ptose. Vários estudos anteriores demostraram haver uma relação entre desnervação do soalho pélvico, incontinência urinária e prolapso genital[41-45].

Carta miccional

A carta miccional foi efectuada para permitir a análise do perfil miccional dos doentes ao longo de 48 horas do seu dia a dia habitual e forneceu informações precisas do volume miccional médio. Nesta doença, o volume miccional médio não pode ser considerado tradutor da capacidade funcional da bexiga, dado que o volume residual, sobretudo nos homens, se revelou superior ao normal.

Com o registo obtido em 42 doentes distribuídos igualmente por três grupos segundo a duração da doença, observou-se o seguinte:

- Em relação ao volume urinário médio, a diminuição progressiva registada ao longo dos anos reflecte aumento progressivo do volume residual tradutor de menor eficácia miccional, e aumento da frequência de incontinência.
- Em relação à média do volume residual analisado por algaliação após fluxometria, obteve-se um valor de 130 ml no 1º grupo, de 171 no 2º grupo e de 178 ml no 3º grupo, o que suporta o que atrás foi dito.
- A ineficácia miccional com consequente acréscimo do volume residual leva a que o número de micções diurnas aumente a partir dos três anos de evolução porque o volume intravesical passa a ser sistematicamente maior,; estando este facto de acordo com a polaquiúria descrita também em pacientes diabéticos[46].
- A análise da frequência média nocturna leva a pensar que a sua diminuição progressiva está relacionada com a progressiva perda de sensibilidade à repleção vesical associada ao aumento da incontinência silenciosa. Na fase mais avançada já praticamente todos os doentes usam fralda.
- Os episódios de incontinência registados na carta miccional foram também aumentando, o que está de acordo com o agravamento da doença e poderá contribuir para a diminuição do volume miccional atrás referida.

Medida de independência funcional

A medida de independência funcional (MIF) também foi surpreendente. Sempre nos havíamos apercebido que o controlo da bexiga e do intestino eram factores que interferiam negativamente na qualidade de vida destes doentes mas nunca tínhamos verificado de um modo tão claro que, sobretudo a incontinência vesical, era o factor que mais contava na fase precoce, quando os doentes ainda estavam independentes em todas as actividades da sua vida diária.

Dados urodinâmicos

Padrão miccional

Na fluxometria, o valor do pico máximo de fluxo (*peak flow)* encontrado está dentro do normal tanto no homem (15,3 ml / seg) como na mulher (25,9 ml /seg), apesar de ser significamente mais baixo no homem. Este dado contrasta com o estudo efectuado por Andersson e col[47]em 8 doentes do sexo masculino com PAF no qual foi encontrado um *peak flow* baixo (7,8 +/- 3,7 ml /seg). Neste estudo não é no entanto indicado o tempo médio de evolução da doença sendo os doentes francamente mais velhos, idade média de 52 anos (mín 35; máx 64), não havendo referência de ter sido excluída patologia prostática. Noutro estudo realizado em 12 doentes com PAF, dos quais 10 homens, a média de *peak flow* encontrada foi de 11,3 ml/seg[48]. Também aqui a média de idade (44

anos) era superior e qualquer uma das séries é francamente pequena em relação à agora observada.

Ao analisar os traçados nota-se que o padrão miccional é na maioria dos indivíduos nitidamente anormal com baixo fluxo e muitas vezes intermitente, fazendo lembrar um fluxo obstrutivo, apesar do *peak flow* ainda se manter em média dentro da normalidade . Só na análise efectuada por grupos de evolução se constata que o grupo com mais de 6 anos tem *peak flow* médio ligeiramente inferior ao normal. Daqui duas ilações: o *peak flow* é um parâmetro que não reflecte precocemente as dificuldades miccionais que estes doentes apresentam, os homens têm desde o início maior dificuldade miccional do que as mulheres, tal como se constata pela diferença de *peak flow*. Por isso foi decidido analisar a média do fluxo (*average flow rate*) que dá uma visão mais realista das dificuldades miccionais destes doentes por traduzir a média de fluxo e não o pico de fluxo. Os doentes são ainda capazes muitas vezes de atingir durante a micção um pico máximo dentro do normal, por utilização da manobra de Valsalva associada à contracção dos músculos abdominais, mesmo que o seu detrusor já tenha pouca capacidade contráctil. No entanto não conseguem manter esse fluxo durante toda a micção pelo que o *average flow* rate é melhor indicador das suas dificuldades miccionais. O homem (5,0 ml /seg) apresenta um *average flow rate* significativamente inferior à mulher (8,4 ml/seg), valores estes que segundo Lemack são baixos (normal>10,7 ml /seg)[49]. Trata-se de homens na faixa etária média dos 30 anos, em que os problemas prostáticos foram excluídos não só pela idade como pela ecografia transrectal realizada. A dificuldade urinária ocorre por défice da contractibilidade do detrusor, razão já apontada por outros autores[47], mas provavelmente também por dissinergia com os esfíncteres interno e externo tal como será explicado mais à frente.

Volume miccional

O volume miccional encontrado na fluxometria foi significativamente superior no homem (média 410 ml) em relação à mulher (média 340 ml), assim como o volume residual (H:139 ml; M:52 ml). Constatou-se ainda que o volume miccional diminui significativamente com o tempo de evolução enquanto o volume residual aumenta. No grupo entre os 0 e os 6 anos de evolução o volume miccional era de 411 ml e a partir dos 6 anos de 267 ml. O volume residual era de 82 ml no primeiro grupo e de 146 ml no segundo grupo. Quer o aumento do volume residual quer a utilização dos músculos abdominais na micção estão descritos em estudos efectuados na polineuropatia diabética[30,37]. No homem a maior diminuição de sensibilidade constatada na cistometria levará a uma micção mais tardia e portanto a maior volume miccional. O estiramento das fibras musculares da base do detrusor daí resultante, devido ao arranjo arquitectural que possui, é um factor que contribui para a continência na fase inicial mas também para a disúria, dada a falência da contracção do detrusor capaz de alterar a orientação das suas fibras[14,50,51]. Andersson[47] defende que com volumes urinários maiores havia alguma diminuição da resistência ao fluxo na maioria dos doentes e que o aumento da tensão na parede da bexiga associado ao aumento do volume levaria a algum, embora

incompleto alargamento da uretra proximal, diminuindo a sua resistência. Constatamos que a dificuldade miccional acrescida será por sua vez responsável por um maior volume residual. A mulher consegue compensar melhor o seu défice miccional com Valsalva e contracção dos abdominais, que utiliza mesmo inconscientemente. De qualquer modo, a ineficácia miccional demonstrada nos diversos parâmetros analisados acaba por se reflectir no tempo miccional que é em média significativamente superior no homem. Constata-se que à medida que a doença progride o tempo miccional diminui significativamente, por decréscimo do volume miccional devido à crescente ineficácia urinária nos dois sexos, com concomitante aumento do volume residual. Acresce a estes factos a incontinência que levará a um menor volume vesical total. É curioso verificar que a maior parte dos doentes não tem noção das suas alterações miccionais, conforme o referido por outros autores[10], ficando surpresos quando confrontados com elas.

Sensação de repleção vesical

Tal como esperávamos, encontramos alterações da sensibilidade vesical. Estes dados estão de acordo com os referentes a estudos efectuados quer na PAF[35,36] quer na polineuropatia diabética nos quais é apontada diminuição ou ausência de sensação de bexiga cheia na maioria dos casos[30,37,52,53]. As alterações sensitivas levam ao adiamento excessivo da micção que conduz a hiperdistensão crónica[20].

A primeira sensação de repleção é tardia na mulher e significativamente mais tardia no homem. O défice sensitivo pode dever-se à comprovada deposição de substância amiloide nos nervos da bexiga[10], o que não explica contudo a diferença entre os sexos. Para esta diferença podem existir duas razões: por um lado a possibilidade de haver atingimento autonómico mais tardio na mulher, por outro, a diferença anatómica entre os sexos, com maiores barreiras a vencer na micção no sexo masculino que passa sobretudo pela mais intensa inervação α- adrenérgica da uretra e pela presença da próstata, motivo para maior distensão vesical. A dificuldade acrescida do esvaziamento poderá levar mais precocemente e de um modo mais marcado à distensão vesical o que fará sofrer as pequenas terminações sensitivas, terminações livres não especializadas distribuídas na mucosa, submucosa e nos interstícios de colagéneo do detrusor[1,54,55]. O estiramento constituirá assim factor causal de lesão a somar à própria doença, já de si tendente a atingir selectivamente as pequenas fibras mielinizadas e amielinicas[56,57], tanto mais que a maioria destes terminações são amielínicas[54]. A lesão destas terminações acarretará um défice de sensibilidade, diminuindo ou abolindo as aferências do arco reflexo mielopontomedular que funciona como amplificador, assegurando que a contracção do detrusor se mantenha forte durante a micção[58]. Sem este arco reflexo a contracção do detrusor será fraca, descoordenada e de curta duração[59]. De facto, dos 12 doentes que apresentaram hiposensibilidade à repleção vesical nos primeiros três anos de evolução da doença, oito eram homens e quatro, mulheres. Mais um factor a ter em conta.

O défice sensitivo é por sua vez responsável pelo aumento da capacidade cistométrica, com volumes significativamente superiores no homem relativamente à mulher. Sobretudo no homem, a capacidade cistométrica é próxima à obtida por Andersson (664 ± 123)[47]

e superior à obtida por Villaplana (432 ml) em 12 doentes (10 homens e 2 mulheres)[48], tendo os autores deste estudo encontrado, tal como nós, abolição da sensibilidade na capacidade vesical máxima em três doentes. Na polineuropatia diabética há referências a capacidade vesical média de 485 ml[46], podendo chegar a dois litros nalguns pacientes[37]. Um estudo efectuado em doentes diabéticos por cisto-uretrografia miccional mostrou a presença de bexiga grande e atónica sobretudo nos casos em que se registou dissinergia com o esfíncter interno, o que ocorreu mais frequentemente no homem[11]. Os autores não estabelecem no entanto a causa deste achado.

Compliance vesical

A *compliance* traduz a relação entre o volume e a pressão do detrusor reflectindo a sua distensibilidade. Pensando que ao longo da evolução da doença a distensibilidade do detrusor pudesse diminuir por deposição de substância amiloide[10], hipertrofia do detrusor e substituição das células musculares por tecido conjuntivo compensadora da obstrução uretral funcional numa fase inicial, esperava-se encontrar baixa *compliance* num número significativo de casos. De facto há estudos que apontam para a existência de hipertrofia das células musculares, infiltração da camada muscular por tecido conjuntivo e redução significativa da inervação autonómica em resposta a um fluxo obstrutivo[60]. No entanto só em 10 casos (19%) foi detectada baixa *compliance* sem que se pudesse estabelecer uma relação nítida com o tempo de evolução da doença. Três doentes tinham entre 0 a 3 anos de evolução, quatro entre 4 a 6 e três mais de 6 anos de evolução. No estudo de Andersson[47] a pressão intravesical com a bexiga vazia era significativamente mais baixa nos doentes do que no grupo de controlo e com volumes infundidos de 350 ml a pressão intravesical aumentou mais nos doentes. Os autores não referem qual era a *compliance* final. Atribuem esse aumento de pressão à rigidez da parede vesical por deposição de substância amiloide que nalguns casos substitui completamente as fibras musculares lisas do detrusor. A baixa *compliance* é também referida em doentes com polineuropatia diabética em 11%[53] a 24% dos casos[46]. No nosso estudo, dos 10 doentes com baixa *compliance* cinco apresentavam pressões do detrusor no fim da repleção superiores a 40 cmH_2O. Sabendo-se que pressões do detrusor acima de 40 cmH_2O diminuem a taxa de filtração glomerular, deterioram a drenagem pielocalicial e uretral pondo em risco o tracto urinário superior, e aumentam a susceptibilidade à infecção urinária[61-64], é fundamental a identificação destes doentes. Para um diagnóstico etiológico da baixa *compliance* seria necessário proceder a biópsias do detrusor, o que não foi viável neste estudo.

Contracção voluntária do detrusor

A análise da contracção voluntária do detrusor na fase miccional da cistometria levantou algumas dificuldades porque foi pedido aos doentes que urinassem deitados, num laboratório em que estavam presentes mais duas pessoas. A inibição decorrente desta situação levou a que a maioria deles não conseguisse contrair eficazmente o seu

detrusor. Para além disso sabe-se que muitas mulheres perfeitamente normais urinam só por relaxamento do esfíncter externo e Valsalva[1,2]. De facto foi encontrada acontractilidade do detrusor em 27 doentes (13 mulheres e 14 homens) e hipocontractilidade em 17 doentes (12 mulheres e 5 homens). Só 10 doentes mantinham contractilidade do detrusor normal, significativamente mais homens (9) do que mulheres(1). Se a hipocontractilidade na mulher fosse considerada um parâmetro normal, a diferença entre sexos encontrada neste estudo deixaria de existir. No entanto a hipocontractilidade teria que estar associada ao relaxamento do esfíncter externo, o que não se verificou. Estes factos, aliados ao ambiente anómalo no qual é pedido ao doente que urine, leva a que só os dados positivos possam ser considerados (presença de contracção do detrusor), servindo os negativos como mero apontamento. No entanto, estes resultados, ao indiciarem um sério envolvimento da actividade do detrusor, estão de acordo com o estudo de Andersson[47] em que só dois dos oito doentes do sexo masculino conseguiram uma contracção do detrusor com 26 e 35,5 mmHg respectivamente, utilizando todos os doentes a pressão abdominal para urinar. Os autores atribuem o défice da função do detrusor à infiltração da substância amiloide nos nervos da bexiga, referindo que não sabem até que ponto o depósito de amiloide no próprio músculo pode diminuir a contractilidade do detrusor. Na polineuropatia diabética é também referida a existência de diminuição da contractilidade em 23 % dos casos[46] e mesmo arreflexia do detrusor[30,37,52] em 10% dos casos[46].

Pensamos que a hiperdistensão induzida pelo défice sensitivo poderá contribuir também para o défice de contracção do detrusor ao originar ruptura das junções intercelulares. A cicatriz de colagéneo daí resultante interfere com a capacidade contráctil, diminuindo a sua eficácia[55].

Numa primeira análise parece surpreendente que a lesão neurológica que condiciona o défice sensitivo não condicione de igual modo o défice motor, o que levaria a uma maior incidência de acontractilidade do detrusor no sexo masculino. Isto foi precisamente o que Bartley[11] referiu na polineuropatia diabética: atonia da bexiga em 40% dos exames, sendo a incidência maior nos homens, em que havia também alterações do esfíncter interno (falta de abertura do esfíncter). Exactamente o contrário do que encontramos. O facto de só praticamente no homem haver contracção voluntária do detrusor, manifestando-se na mulher mais precoce atingimento motor, leva a pensar que de alguma forma a necessidade de repetidamente vencer maior resistência uretral permitiria ao detrusor, através do efeito de treino, manter durante mais tempo a sua capacidade contráctil. Haveria assim maior espessamento vesical no homem, o que ecograficamente se confirma. Por outro lado o atingimento sensitivo mais precoce no sexo masculino poderá estar relacionado com o acréscimo de lesão neurológica resultante do estiramento das pequenas terminações nervosas sensitivas localizadas na mucosa e submucosa, devido à maior retenção urinária pelas razões atrás mencionadas.

Fica por esclarecer o papel que o depósito de substância amiloide no detrusor poderá desempenhar na diminuição da contractilidade deste músculo.

A análise da actividade electromiográfica simultânea durante a fase de repleção vesical

revelou em 65% dos casos (35 doentes) ausência de aumento reflexo por provável falência da activação dos motoneurónios do rabdoesfíncter pelos aferentes vesicais[21].

Dissinergia vésico-esfincteriana

Na fase de esvaziamento, a análise da actividade electromiográfica do esfíncter estriado revelou dissinergia vésico-esfincteriana em 96% dos casos (52 doentes), considerando-se como dissinergia a manutenção ou aumento da actividade electromiográfica durante a micção ou tentativa de micção. De facto, só dois doentes não apresentavam dissinergia vésico-esfincteriana. Num homem com 3 anos de evolução a micção era perfeitamente normal. Numa mulher com 14 anos de evolução, com doença em estado muito avançado, não era notória a actividade electromiográfica do esfíncter anal durante a realização da cistometria, provavelmente por não haver fibras musculares para responder. Estes dados estão de acordo com os obtidos no estudo electromiográfico do comportamento do esfíncter anal externo com o esforço defecatório em doentes com PAF[65]. Em 24 casos estudados foi encontrada dissinergia do puborectal com o esforço defecatório em 18 doentes (75%). Dois doentes foram previamente excluídos por apresentarem acentuada atrofia do esfíncter, tornando difícil o reconhecimento de potenciais. Já na década de 70 Andersson[47] se referia à possibilidade de haver alteração de relaxamento do esfíncter externo e desta poder contribuir para os distúrbios de esvaziamento verificados nestes doentes. Também Kitami[53] refere ter encontrado perda da coordenação vésico-esfincteriana em 31,7% dos 173 estudos urodinâmicos realizados a diabéticos. Surpreendentemente, o estudo de Villaplana[48] exclui a dissinergia vésico-esfincteriana.

Três factores podem contribuir para a dissinergia vésico-esfincteriana. Por um lado a inibição própria das condições em que é realizado o exame dificulta o relaxamento dos doentes. Por outro lado a lesão neurológica periférica poderia interromper o mecanismo reflexo medular descrito por alguns autores como responsável pelo relaxamento do rabdoesfíncter induzido pelo início da actividade do detrusor gerado pela descarga parassimpática. Tudo se passaria antes de ser activado o arco reflexo miccional. Isto é, a descarga parassimpática funciona como interruptor que leva ao relaxamento do rabdoesfíncter antes mesmo do detrusor se contair[18,66]. Na maioria dos doentes com PAF a capacidade contráctil do detrusor vai sendo comprometida pela falência progressiva da descarga parassimpática, o efeito interruptor é perdido e o rabdoesfíncter deixa de se relaxar. Num estudo efectuado em animais verificou-se que os que apresentavam lesão neurológica e desenvolviam dissinergia eram os que tinham baixo tónus basal do nervo pudendo. Nos animais sinérgicos o tónus basal do pudendo era alto e o esfíncter relaxava-se durante a contracção do detrusor, o que parece indicar que a ocorrência de sinergia depende da existência de actividade tónica basal dos motoneurónios que inervam o rabdoesfíncter[66]. O terceiro factor decorre da falência da contracção do detrusor que leva ao aumento da pressão intra-abdominal na tentativa de micção. No entanto esta elevação da pressão não constitui método habitualmente útil no esvaziamento vesical, por gerar aumento reflexo da actividade do esfíncter externo anal ou uretral, resposta normal à elevação da pressão intra-abdominal[20]. Este reflexo só não ocorre se houver

simultâneo relaxamento voluntário destes esfíncteres[18,20], mecanismo provavelmente perdido nos doentes com PAF.

É curioso referir que no primeiro artigo publicado sobre distúrbios génito-urinários nestes doentes os autores mencionam que alguns deles obtinham maus resultados quando tentavam utilizar a força abdominal para conseguir a micção[10]. De facto, encontrámos correlação significativa entre o aumento da pressão abdominal na tentativa de micção e a dissinergia vésico-esfincteriana. Dos 42 doentes com dificuldade em urinar, 41 apresentavam dissinergia vésico-esfincteriana, o que aponta para uma contribuição desta na disúria. A teoria neurofisiológica segundo a qual é necessário que sejam accionados os mecanismos de iniciação à contracção do detrusor para que haja relaxamento do rabdoesfíncter sai reforçada com estes achados, uma vez que tudo parece indicar que é a falência parassimpática que leva à dissinergia vésico-esfincteriana.

Perfilometria

A perfilometria é considerada pouco útil no estudo das bexigas neurogénicas[67] recebendo ainda a crítica de ser pouco reprodutível, uma vez que se for realizada repetidamente e aparentemente nas mesmas condições ao mesmo doente, pode fornecer resultados diferentes[68]. Apesar disto, resolveu-se incluir este exame no estudo, interpretando os resultados com a devidas cautela. Sabe-se que para a pressão uretral contribuem vários factores desde as fibras musculares lisas às estriadas e mesmo a vascularização uretral. Segundo Rud e col[40], para a pressão uretral máxima o esfíncter externo contribui com um terço da pressão, o esfíncter interno e o componente vascular com outro terço e o tecido conjuntivo com o restante terço., Seria assim de esperar que ao longo da doença a pressão uretral máxima e a pressão de encerramento (diferença entre a pressão uretral máxima e a pressão vesical) diminuíssem por falência progressiva das fibras musculares lisas e estriadas. Analisamos a pressão de encerramento por ser a mais importante funcionalmente uma vez que é a pressão uretral que ultrapassa a pressão vesical, opondo-se à saída de urina. Na análise dos resultados só três doentes apresentavam nos primeiros 3 anos de evolução pressão de encerramento diminuída. A partir dos 4 anos de evolução 22 doentes tinham pressão de encerramento diminuída e só 14 apresentavam pressão de encerramento normal. Em três dos doentes analisados não foi possível registar qualquer pressão de encerramento. Tratava-se de indivíduos com 4, 5 e 9 anos de evolução respectivamente, duas mulheres e um homem (5 anos de evolução). Estes dados apontam para uma diminuição da pressão de encerramento ao longo da evolução da doença sem diferença significativa entre os sexos. Quando se pediu aos doentes para fazerem um esforço de retenção enquanto lhes era medida a pressão de encerramento, 50% deles eram ainda capazes de a aumentar por provável recrutamento voluntário dos músculos estriados. A corroborar este achado encontra-se o aumento simultâneo da actividade electromiográfica do esfíncter anal. Nove doentes não eram capazes de efectuar este recrutamento e 18 baixavam paradoxalmente a pressão máxima de encerramento, provavelmente pela dificuldade em controlar o seu soalho pélvico, relaxando quando se lhes pedia um esforço de contracção.

Considera-se o comprimento funcional é o comprimento uretral ao longo do qual a pressão uretral é superior à pressão vesical[68]. McGuire refere que se a função do músculo liso uretral é perdida, o comprimento funcional fica marcadamente reduzido[18]. Este parâmetro parece ser o mais útil no estudo uretral destes doentes uma vez que, tal como esperado, 56% apresentam comprimento funcional diminuído com agravamento progressivo ao longo dos anos. Sete nos primeiros 3 anos de evolução, 11 entre 4 e 6 anos de evolução e 12 com mais de 6 anos de evolução. De acordo com a literatura este é um dado indirecto de falência do simpático[18].

A transmissão das pressões abdominais é considerada por alguns autores como um dado útil no estudo da incontinência de esforço e por outros como um estudo altamente duvidoso no diagnóstico desta patologia[68]. Neste trabalho só sete doentes mantinham a transmissão das pressões abdominais normal, quatro com menos de 6 anos e três com mais de 6 anos de evolução, altura em que a maior parte das mulheres com PAF tem já notório compromisso funcional do seu soalho pélvico. Quando se correlacionou transmissão das pressões com perda de urina verificou-se que a perda durante a execução do exame era mais frequente nas mulheres com transmissão das pressões abaixo de 50%, apesar de carecer de significado estatístico. O facto de haver uma sonda na uretra funciona como factor perturbador reduzindo provavelmente os episódios de perda de urina.

Só num outro estudo efectuado a doentes com PAF é referida a realização de perfilometria tendo os autores encontrado planalto prostático alto em dois doentes que associado a um fluxo obstrutivo atribuem à obstrução do colo vesical. Referem não ter encontrado contracção do esfíncter externo na electromiografia pelo que excluem a dissinergia vésico-esfincteriana e endoscopicamente descartam a presença de estenose distal ou alargamento prostático[48].

Correlacionando a existência de incontinência com os dados da perfilometria verifica-se que a pressão de encerramento máxima e o comprimento funcional são os parâmetros que melhor nexo estabelecem com a incontinência. A transmissão das pressões abdominais é o que pior se correlaciona. De qualquer modo nenhum destes parâmetros assume em relação à incontinência significado estatístico.

Dados ecográficos

Dimensões dos rins

A análise do comprimento dos rins nos dois sexos não revelou diferenças mas o diâmetro antero-posterior foi significativamente mais pequeno na mulher do que no homem dos dois lados. Apesar de estar referido na literatura que o tamanho dos rins é menor nas mulheres[69], resolvemos verificar se o comprimento renal sofria alterações ao longo da evolução da doença. De facto, verificou-se que o comprimento dos rins é significativamente mais pequeno nas mulheres com mais de 6 anos de evolução. A mesma análise relativamente ao diâmetro antero-posterior revelou que os doentes com

mais de 6 anos de evolução têm rins significativamente mais pequenos no que toca a este diâmetro, sem que haja diferença entre sexos. Sem qualquer dúvida este estudo revela que, independentemente dos anos de evolução, as mulheres têm um diâmetro antero-posterior mais pequeno que os homens e as mulheres com mais de 6 anos de evolução têm comprimento renal significativamente menor. O facto de fisiológicamente a mulher ter rins mais pequenos que o homem[69] pode não ser a única explicação para a diferença significativa encontrada nos doentes com mais de 6 anos de evolução. Os dados sugerem que as diferenças encontradas estão relacionadas com a doença e o predomínio destas alterações na mulher poderia estar ligado à maior frequência de infecção urinária no sexo feminino. Para esclarecer este pressuposto foi verificado se havia correlação entre história de infecções urinárias (com e sem febre) e o tamanho dos rins. Apesar de existir essa correlação ela não é inequivocamente superior no sexo feminino pelo que não é possível afirmar que a diferença de tamanho renal se deve a história de infecções urinárias. Fazendo a mesma análise considerando só os doentes com história de infecção urinária acompanhada de febre, não se encontrou diferença significativa do comprimento e do diâmetro antero-posterior dos rins nos pacientes com e sem infecção, provavelmente devido ao pequeno número de doentes considerados (só sete doentes têm história de infecção urinária acompanhada de febre). Os dados apontam para a possibilidade de haver correlação entre a infecção urinária e o tamanho dos rins nos dois sexos mesmo quando os doentes não referem febre concomitante. Este achado está de acordo com dois estudos efectuados no Japão através de autópsia, onde os autores encontraram num dos estudos[70] (12 autópsias) 60% e no outro[71] 91% (11 autópsias) evidência de pielonefrite.

Comportamento do colo vesical

A abertura do colo vesical constituiu um achado ecográfico inesperado, revelando-se bastante mais frequente no homem do que na mulher. A sua frequência vai aumentando ao longo dos anos, assumindo diferença estatisticamente significativa entre os 4 e os 6 anos de evolução, ao ser mais frequente no homem do que na mulher. Este facto indicia falência do simpático, cuja inervação é, como já referido, mais importante na uretra masculina, inclusivamente no músculo liso da cápsula prostática[72,73]: Este achado está em aparente contradição com a possível dissinergia com o esfíncter interno. No entanto, na realização da ecografia observamos muitas vezes uma resposta paradoxal do colo vesical. Quando era pedido ao doente para fazer esforço de micção, o colo previamente aberto parecia diminuir o seu tamanho ou mesmo encerrar. Trata-se de um dado não quantificado por não ter sido possível medir em simultâneo a pressão intra-uretral. De qualquer modo esta é uma resposta idêntica à encontrada em experiências efectuadas em gatos nos quais se verificou que o resultado da estimulação parassimpática dependia do tónus basal uretral. Assim, observou-se relaxamento uretral quando existia um prévio tónus elevado à custa da activação dos receptores $alfa_1$[74,75]. A resposta à estimulação parassimpática era a contracção uretral quando o tónus basal simpático era baixo[75]. Nos doentes estudados, dos 30 que apresentavam colo aberto, 24 referiam

simultaneamente disúria, o que apoia o que atrás foi dito. É curioso verificar que num estudo efectuado em 75 doentes diabéticos com bexiga neurogénica (28 homens e 47 mulheres) através de cistouretrografia miccional[11], a retenção urinária por falta de abertura do colo vesical foi encontrada em 25% dos casos, significativamente mais frequente nos homens. No mesmo estudo os autores verificaram que o esfíncter externo não se relaxava durante a micção nalguns casos, enquanto que noutros se contraía repetidamente. O referido estudo vem apoiar a hipótese de existência de dissinergia do esfíncter interno e do esfíncter externo nas polineuropatias.

Na pandisautonomia há relatos de colo vesical aberto, enquanto que na disautonomia colinérgica o colo vesical se mantém fechado[13,76,77], o que corrobora a ideia de que a falência do simpático leva à abertura do colo vesical e consequente incontinência. De facto, em 73% dos doentes com colo vesical aberto encontrámos incontinência, o que está de acordo com outros estudos que apontam para a existência de incontinência de *stress* na presença de um colo vesical aberto mesmo que o esfíncter externo se mantenha íntegro[78,79]. No entanto, outros trabalhos sugerem a necessidade de existência de lesão simultânea do esfíncter externo para que haja incontinência com o colo vesical aberto. Na pandisautonomia e na disautonomia colinérgica está efectivamente descrita a ocorrência de retenção mas não de incontinência, não havendo alterações electromiográficas do esfíncter estriado uretral[13].

Os indivíduos normais, quando passam da posição supino para a posição ortostática, têm uma redução transitória da TA sistólica e diastólica que recupera ao fim de 1 minuto. Os pacientes com falência adrenérgica têm uma redução marcada da TA, que pode não recuperar[80]. Este é um teste considerado válido na análise do sistema nervoso simpático[81] e aconselhado por Low e Pfeifer nos estudos clínicos da disfunção autonómica[82].

Considerando que a abertura do colo vesical estaria dependente da falência do simpático tentou-se correlacionar a abertura do colo com a diferença da TA sistólica medida com o doente deitado e ao fim de um minuto em pé. Considerou-se haver falência simpática desde que a TA descesse ao fim de um minuto em pé, pelo menos 5 mmHg. Apesar de não haver diferença estatisticamente significativa, os dados apontam para uma correlação entre estes parâmetros. Assim, dos 30 doentes com abertura do colo vesical 20 apresentavam baixa da TA sistólica ao fim de um minuto em pé (igual ou superior a 5 mmHg) e só 10 não tinham esta alteração da TA. Em contrapartida, dos 24 doentes com colo vesical fechado 12 apresentavam e outros 12 não apresentavam alterações da TA. Tudo indica que a falência do simpático responsável pela falta de adaptação da TA à posição de pé está também na origem da abertura do colo vesical.

Foi curioso observar, durante a realização da ecografia, flutuações do colo vesical em oito doentes, sobretudo os do sexo masculino com mais de 6 anos de evolução. Fica por esclarecer qual o défice que explica esta actividade espontânea de abertura e fecho do colo vesical, podendo estar relacionada com a falência de controlo autonómico traduzida por perdas súbitas do tónus do esfíncter interno. Este facto pode ser idêntico ao descrito nas lesões sagradas completas, em que aparecem contracções do detrusor pouco

sustentadas que se denominam ondas autonómicas[83]. Um outro fenómeno descrito por McGuire[18] pode estar relacionado com o que encontrámos. Este autor observou, num pequeno grupo de doentes que sofreram um episódio de hiperdistensão, comportamento uretral anómalo caracterizado por relaxamento periódico da uretra em resposta à repleção vesical. Pensa que a bexiga deixou de ser capaz de se contrair devido à lesão muscular por hiperdistensão, mas a uretra continua a responder ao reflexo miccional com relaxamento completo. A flutuação do colo vesical poderá ser um achado coincidente com o encontrado por Mascarenhas[84] no estudo da pressão anal de repouso através de manometria ano-rectal, no qual observou relaxamento espontâneo do canal anal em 42,3% dos doentes com PAF. A sua frequência foi, nesse estudo, maior nos indivíduos com incontinência fecal, apesar de não ter sido determinado pela gravidade da neuropatia e não possuir significado estatístico. Na nossa amostra os doentes que apresentaram flutuações do colo vesical eram todos incontinentes excepto um e nos 33 casos de incontinência a flutuação do colo vesical era visível em 24%.

Espessura da parede vesical

O estudo da espessura da parede vesical permitiu constatar a existência do seu aumento progressivo ao longo da doença sendo os homens mais atingidos que as mulheres (H:21; M:15). Verificou-se ainda que os doentes com disúria apresentavam espessamento vesical mais frequente do que os que não tinham disúria o que aponta para a existência de hipertrofia compensadora da obstrução funcional. Estas diferenças não assumem significado estatístico. É curioso verificar que o aumento de espessura não se traduz mais frequentemente por baixa *compliance* mas os 10 doentes com baixa *compliance* apresentavam todos espessamento vesical. Vinte e seis doentes com aumento de espessura da parede vesical tinham no entanto *compliance* normal. O aumento de espessura da parede vesical parece contribuir para a existência de dilatação ureteral uma vez que os oito doentes que apresentam esta alteração apresentavam simultaneamente espessamento da parede vesical. Já a baixa *compliance* parece não poder ser responsabilizada pela existência de dilatação ureteral visto que dos oito doentes com esta alteração só três exibiam baixa *compliance.*

Tal como referido anteriormente, só o exame anatomo-patológico poderá esclarecer a etiologia do espessamento: hipertrofia compensadora da obstrução uretral funcional, deposição de substância amiloide ou os duas causas, simultaneamente?

Dados analíticos

Função renal

Dos resultados analíticos foram considerados a ureia e a creatinina séricas assim como proteinúria, na procura de sinais de doença renal. Detectaram-se alterações da ureia em cinco doentes, da creatinina em três e presença de proteinúria na urina de 24

horas em 16 (> 1gr/dia em 10 doentes). Como só há coincidência de alterações da ureia e creatinina em dois doentes, no total são considerados como tendo doença renal 16 casos ou seja 30% dos casos observados (creatinina ≥ 1,2 mg/ dl; ureia ≥ 50 md/dl ou proteinúria ≥ 1 gr/dia). Apesar da prevalência de doença renal com tradução clínica ser desconhecida na PAF, era descrita como rara[85]. Um estudo efectuado por Lobato[86] demonstrou evidencia analítica de doença renal em 40,6% das famílias informativas (famílias em que pelo menos um paciente tinha avaliação analítica renal) e nefropatia progressiva em 20% das famílias nefropáticas (famílias em que pelo menos um elemento apresentava doença renal). Ainda segundo Lobato, as manifestações renais parecem estar relacionadas com o envolvimento glomerular e vascular e não com a pielonefrite. Em nenhum dos estudos publicados sobre a PAF é referido até que ponto a bexiga neurogénica poderá contribuir para a nefropatia. A baixa *compliance* que poderia ser responsável pela diminuição da taxa de filtração glomerular só estava presente num doente com creatinina sérica elevada. O espessamento da parede vesical eventualmente responsável por ureterohidronefrose foi encontrado em quatro dos doentes com ureia sérica elevada e em dois dos que possuíam aumento da creatinina sérica.

Está também descrito que doentes com alterações urinárias (proteinúria ou microalbuminúria) têm uma maior deposição de substância amiloide a nível glomerular e vascular do que aqueles que não possuem doença renal clínica[87]. Não foi encontrada associação entre proteinúria e deposição de substância amiloide a nível tubular[87]. Apesar da doença renal ser mais frequente na mulher, os mesmos autores excluem a maior susceptibilidade feminina às infecções urinárias como causa de doença renal[86]. Serão necessários mais estudos para se apurar qual a causa que torna a mulher mais susceptível a doença renal, uma vez que também no nosso trabalho os resultados apontam para um menor tamanho dos rins na mulher.

Estudo comparativo entre a primeira e a segunda carta miccional e resultados dos tratamentos instituídos

Após o estudo, a maioria dos doentes foi instruído a esvaziar a sua bexiga por horário de 4 em 4 horas, independentemente da sensação de repleção vesical, com manobras de Credé e Valsalva. Quando a micção não era eficaz ou com as manobras se atingiam pressões superiores a 100 cmH_2O[67], foi introduzido um regime de algaliações intermitentes com intervalos de 4 a 6 horas, conforme a ingestão hídrica e intervalo nocturno de 8 horas. Finalmente a outros doentes foi corrigido o regime de auto-algaliações já iniciado. A maioria referiram melhoria, apesar de ser nítido em quase todos a falta de entendimento dos procedimentos prescritos. Dos oito doentes em que foi possível, depois das medidas prescritas, obter nova carta miccional, assistiu-se, na segunda carta, à uniformização dos volumes urinários e também da frequência urinária em relação à primeira carta miccional. A incontinência melhorou notoriamente, passando de 2,8 episódios nas 24 horas (máx 24; min 0) na primeira carta para 0,5 episódios

(máx 3; min 0) nas 24 horas na segunda carta miccional, não tendo os doentes alterado os seus hábitos de vida. No único doente em que por baixa *compliance* foi introduzido um anticolinérgico (2,5 mg de oxibutinina, três vezes ao dia) não se registou agravamento da dificuldade em urinar e a incontinência melhorou. Noutro doente a incontinência, que era contínua, manteve-se intensa apesar de realizar algaliações intermitentes. Este doente apresentava simultaneamente abertura do colo vesical e hipotensão postural marcada, pelo que foi prescrito um α-estimulante (cloridrato de midodrine) com bons resultados. Passou de incontinência contínua que o impedia de sair de casa a incontinência esporádica que controla facilmente. O facto de não ter hipotensão tão marcada deu-lhe uma sensação de bem estar e permitiu que retomasse hábitos de socialização anteriores à incontinência. Curiosamente ao longo deste trabalho vários doentes referiram que depois de começarem a esvaziar regularmente a bexiga, alguns por algaliação intermitente, notavam menor dificuldade em urinar, passando a utilizar a algaliação intermitente só duas vezes ao dia (de manhã e à noite) para esvaziar completamente a bexiga. Deste modo sentiam-se capazes de realizar micção mais eficaz ao longo do dia. Três razões podem explicar este facto. Primeiro, uma bexiga hiperdistendida perde capacidade contráctil: a partir dos 400ml de enchimento a distensão das fibras musculares retira eficácia à micção. Segundo, o facto de deixar de haver hiperdistensão crónica permite alguma recuperação da capacidade contráctil residual[88]. Terceiro, a hiperdistensão vesical estira as fibras da base da bexiga, encerrando ainda mais a saída uretral e torna mais difícil o início da micção.

Estes dados e a informação verbal não quantificada transmitida pelos doentes, sugerem que é possível interferir no comportamento vésico-esfincteriano dos doentes com PAF de uma forma positiva.

Escalonamento do envolvimento autonómico e somático a nível vésico-esfincteriano

Depois da discussão relativa às alterações directas ou indirectas decorrentes da polineuropatia amiloidótica familiar, cremos ter respondido a quase todas as perguntas formuladas ao longo deste trabalho. Resta no entanto uma, a do *timing* de atingimento dos sistemas simpático, parassimpático e somático a nível vésico-esfincteriano. O parassimpático será o primeiro a ser atingido. Este atingimento manifesta-se por défice sensitivo e défice motor do detrusor e também por dissinergia vésico-esfincteriana. Seguidamente o simpático dá sinais de falência, traduzida pela abertura do colo vesical, diminuição do comprimento funcional uretral e hipotensão postural. Esta calendarização não se afasta da evolução descrita no envolvimento cardíaco dos doentes com PAF[89]. O sistema nervoso somático será também atingido precocemente, só dando contudo sinais francos de falência mais tarde, quando o seu tónus de repouso e a sua capacidade de recrutamento reflexo e voluntário ficam francamente comprometidos. Idêntica conclusão retira Mascarenhas do seu estudo, quando verifica que a neuropatia do pudendo é frequente nos doentes com PAF e que o seu aparecimento é relativamente precoce no desenvolvimento da doença, pois pode ser encontrada até em indivíduos sem neuropatia

sensitivo-motora aparente do ponto de vista[90]. Este autor encontrou alterações electromiográficas sugestivas de neuropatia do pudendo em 88,2% dos doentes com neuropatia sensitivo-motora e em 71,4% dos portadores ditos assintomáticos. A neuropatia do pudendo existente poderá estar relacionada não só com a própria doença mas também com a lesão por estiramento seja por lesão obstétrica seja por descida do soalho pélvico. Tal como referido por Mascarenhas[39], vários estudos têm demonstrado que o esforço defecatório prolongado pode provocar lesões na inervação do pavimento pélvico[91-95].

As alterações vésico-esfincterianas serão tão ou mais precoces que as outras alterações decorrentes do atingimento do sistema nervoso autónomo, só que assintomáticas durante algum tempo, dado que o primeiro atingimento poderá envolver as aferências sensitivas do detrusor.

Por essa razão, deveria ser posto na avaliação da disfunção vésico-esfincteriana o mesmo cuidado que é posto na avaliação do envolvimento renal dos doentes com PAF, particularmente nos candidatos a transplante hepático.

Bibliografia:

1. **Bradley WE:** Physiology of urinary bladder. *In* Walsh PC, et al (eds). Campbell's Urology 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1988, pp 129-185

2. **McGuire EJ:** Clinical evaluation of the female lower urinary tract. Urol Clin North Am 12: 225-229, 1985

3. **Andrade C:** A peculiar form of peripheral neuropathy. Brain 75:408-427, 1952

4. **McGuire EJ, Woodside JR; Bordin TA et al:** Prognostic value of urodynamic testing in myelodysplastic patients. J Urol 136: 205-209, 1981

5. **Steinhardt GF, Goodgold HM, Samuels LD:** The effect of intravesical pressure on glomerular filtration rate in patients with myelomeningocelo. J Urol 140: 1293-1295, 1988

6. **Wang SC, McGuire EJ, Bloom DA:** A bladder pressure management system for myelodysplasia: Clinical outcome. J Urol 140: 1499- 1504, 1988

7. **Zwiers W, Vandriel MF, DeRuiter BJ, et al:** Radionuclide renography to evaluate urodynamically expected upper tract obstruction in patients with meningomyelocele. J Urol 138: 845- 849, 1987

8. **Coutinho P. Silva AM, Lima JL, Barbosa AR:** Forty years of experience with type I amyloid neuropathy. Review of 483 cases. *In* Glenner GG, Costa PP, Freitas AF (eds): Amyloide and Amyloidosis. Amsterdam, Excerpta Medica, 1980, pp 88-98

9. **Coutinho P, Barbosa AR:** Aspectos neurológicos da PAF. Boletim do Hospital 1:27-34, 1976

10. **Andersson R, Hofer P-A:** Genitourinary disturbances in familial and sporadic cases of primary amyloidosis with polyneuropathy. Acta med scand 195: 49-58, 1974

11. **Bartley O, Brolin I, Fagerberg S-E, Wilhelmsen L:** Neurogenic disorders of the bladder in diabetes mellitus. A clinical- roentgenological investigation. 180: 187-198, 1966

12. **Kirby RS:** Studies of the neurogenic bladder. Annals of the Royal College of Surgeons of England 70: 285-288, 1988

13. **Kirby RS, Fowler CJ, Gosling JA, Bannister R:** Bladder dysfunction in distal autonomic neuropathy of acute onset. J Neurol Neurosurg Psychiatry 48: 762-767, 1985

14. **Buzelin JM:** Bases anatomiques de la physiologie vésico-sphinctérienne. *In* Buzelin JM (ed): Urodynamique, Bas Appareil Urinaire. Paris, Masson, 1984, pp 3-18

15. **Elbadawi A.:** Neuromorphologic basis of vesicourethral function. I Histochemistry, ultra structure, and function of intrinsic nerves of bladder and urethra. Neurourol Urodyn 1: 3-50, 1982

16. **Gosling JA, Dixon JS, Jen PY:** The distribution of noradrenergic nerves in the human lower urinary tract. A review. Eur Urol 36 Suppl 1: 23-30, 1999

17. **Denny-Brown D, Robertson EG:** On the physiology of micturition. Brain 56: 149-190, 1933

18. **McGuire Ed:** Urethral sphincter mechanisms. Urol Clin North Am 6:39-49,1979

19. **Beck R, Fowler CJ:** Clinical Neurophysiology in the Investigation of Genitourinary Tract Dysfunction. *In* Rushton DN (ed): Handbook of Neuro-Urology. New York, Marcel Dekker, Inc, 1994, pp 151-180

20. **Yeates WK:** Neurophysiology of the bladder. Paraplegia. 12: 73-82, 1974

21. **Denny-Brown D, Robertson EG:** On the physiology of micturition. Brain 56:149-190, 1933

22. **Benson GS, Sarshik SA, Raezer DM, Wein AJ:** Comparative effects and mechanisms of action of atropine, propantheline, flavoxate, and imipramine on bladder muscle contractility. Urology 9:31-35,1977

23. **Bultitude MI, Hills NH, Shutteworth Ked:** Clinical and experimental studies on the action of prostanglandins and their syntheses inhibitors on detrusor muscle in vitro and in vivo. Br J Urol 48: 531-637,1976

24. **Olubadewo J:** The effect of imipramine on rat detrusor muscle contractility. Arch Int Pharmacodynam 245: 84-94, 1980

25. **Castleden C, George C, Renwick A, Asher M.** Imipramine - a possible alternative to current therapy for urinary incontinence in the elderly. J Urol 125: 318-320, 1981

26. **Raezer D, Benson G, Wein A, Duckett J.** The functional approach to the management of the pediatric neuropathic bladder. J Urol 117: 649-654, 1977

27. **Tulloch A, Creed K.** A comparison between propantheline and imipramine on bladder and salivary gland function. Br J Urol 51: 359-362, 1979

28. **Wein AJ.** Pharmacologic Treatment of Lower Urinary Tract Dysfunction in the Female Patient. Urol Clin North Am. 12 (2): 259-269, 1985

29. **Bradley WE:** The diagnosis and Treatment of Patients with Neurologic Dysfunction of the Urinary Bladder. *In* Low PA (ed): Clinical Autonomic Disorders. Mayo Foundation, Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1993, pp 573- 588

30. **Bradley WE:** Diagnosis of urinary bladder dysfunction in diabetes mellitus. Ann Inter Med 92:323-326, 1980

31. **Lapides J, Diockno AC, Silbert SJ:** Clean, intermittent self-catheterisation in the treatment of urinary tract disease. J Urol 107: 458-461, 1972

32. **Lapides J, Diockno AC, Lowe BS, Kalish MD:** Follow up on unsterile, intermittent self-catheterisation. J Urol 111: 8-10, 1974

33. **Wyndaele JJ, OosterlincK DSW:** Clean intermittent self-catheterisation in the chronical management of neurogenic bladder. Eur Urol 6: 107-110, 1980

34. **Madersbacher H:** The various types of neurogenic bladder dysfunction: an update of current therapeutic concepts. Paraplegia. 28: 217-229, 1990

35. **Hilsted J, Low P:** Diabetic Autonomic Neuropathy. *In* Low PA (ed): Clinical Autonomic Disorders. Mayo Foundation, Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1997, pp 487-507

36. **Starer P, Libow L.:** Cystometric evaluation of bladder dysfunction in elderly diabetic patients. Arch Intern Med 150: 810-813, 1990

37. **Hilsted J, Low P:** Diabetic Autonomic Neuropathy. *In* Low PA (ed): Clinical

Autonomic Disorders. Mayo Foundation, Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1997, pp 487-507

38. Steward JD: Evaluation of Male Sexual Dysfunction. *In* Low PA (ed). Clinical Autonomic Disorders. Mayo Foundation, Rochester, Minnesota, 1993 pp 567-572

39. Mascarenhas Saraiva MNG: A neuropatia do nervo pudendo em doentes com PAF. *In* Alterações da Função Ano-Recto-Cólica na Polineuropatia Amiloidótica Familiar: Tese de Doutoramento. Porto, 1999, pp 317-334

40. Blaivas JG, Zayed AAH, Labib KB: The Bulbocavernosus Reflex in Urology: A prospective Study of 299 doentes. J Urol 126: 197 –199, 1981

41.Fidas A, Mac Donald HL, McInnes EA, Brown A, Chisholm GD: Neurophysiological measurements in patients with genuine stress incontinence of urine and the relation of neurogenic defects to the presence of spinal bifida occulta. Br J Urol 62: 46-50, 1988

42. Snooks SJ, Badenoch DF, Tiptaft RC, et al: Perineal nerve damage in genuine stress urinary incontinence: an electrophysiological study. Br J Urol 57: 422, 1985

43. Burnstock G: Nervous control of smooth muscle by transmitters, co-transmitters and modulators. Experientia 41: 869-874, 1985

44. Smith ARB, Hosker GL, Warrell DW: The role of partial desnervation of the pelvic floor in the aetiology of genitourinary prolapse and stress incontinence of urine. A neurophysiologycal study. Br J Obstet Gynaecol 96:24-28, 1989

45. Smith ARB, Hosker GL, Warrell DW: The role of pudendal nerve damage in the aetiology of genuine stress incontinence in women. Br J Obstet Gynaecol 96:29-32, 1989

46. Kaplan SA, Te AE, Blaivas JG: Urodynamic findings in patients with diabetic cystopathy. J Urol 153: 342-344, 1995

47. Andersson R, Bjerle P: Studies of urinary bladder dysfunction in amyloidosis with polyneuropathy. Acta med scand 197: 177-123, 1975

48. Villaplana GH, Rosino EH, Cubillana PL, Egea LA, Pertusa PM, Albacete MP: Corino-Andrade Disease (Familial Amyloidotic Polineuropathy Type I) in Spain: Urological and Andrological Disorders. Neurourology and Urodynamics 16: 55-61, 1997

49. Lemack GE, Zimmem PE: Pressure Flow Analysis May Aid in Identifying Women with Outflow Obstruction. J Urol 163(6): 1823-1828, 2000

50. Hutch JA: A new theory of the anatomy of the internal urinary sphincter and physiology of micturition. Part 1. Invest Urol 3: 36-58, 1965

51. Hutch JA: A new theory of the anatomy of the internal urinary sphincter and physiology of micturition. Part 2 The base-plate. J Urol 96:182-188, 1996

52. Ueda T, Yoshimura N, Yoshida O: Diabetic cystopathy: relationship to autonomic neuropathy detected by sympathetic skin response. J Urol 157: 580-584, 1997

53. Kitami, K.: Vesicourethral dysfunction of diabetic patients. Jap J Urol 82: 1074-1077, 1991

54. **Fletcher TF, Bradley WE:** Neuroanatomy of the bladder-urethra. J Urol 119:153-160, 1978

55. **Bhatia NN:** Neurophysiology of Micturition. *In* Ostergard DR, Brent AE (eds): Urogynecology and Urodynamics, ed 3. Baltimore, William and Wilkins, 1991 pp 13-54

56. **Dyck PJ, Lambert EH:** Dissociated sensation in amyloidosis: compound action potential, quantitative histologic and teased fibbers, and electron microscopic studies of sural nerve biopsies. Trans Am Neurol Assoc 93: 112-115, 1968

57. **Thomas PK, King RH:** Peripheral nerve changes in amyloide neuropathy. Brain 97: 395-406, 1974

58. **Van Asselt E, le Feber J, van Mastrigt R:** Threshold for efferent bladder nerve firing in the rat. Am J Physiol 276: R 1819-1824, 1999

59. **Blaivas JG:** Pathophysiology of lower urinary tract dysfunction. Urol Clin North Am 12: 215- 224, 1985

60. **Gosling JA, Gilpin SA, Dixon JS, Gilpin CJ:** Decrease in the Autonomic Innervation of the Human Detrusor Muscle in Outflow Obstruction. J Urol 136: 501-504, 1986

61. **McGuire EJ, Woodside JR, Bordin TA et al:** Prognostic value of urodynamic testing in myelodysplastic patients. J Urol 136: 205-209, 1981

62. **Steinhardt GF, Goodgold HM, Samuels LD:** The effect of intravesical pressure on glomerular filtration rate in patients with myelomeningocele. J Urol 140: 1293-1298, 1988

63. **Wang SC, McGuire EJ, Bloom DA:** A bladder pressure management system for myelodysplasia: Clinic outcome. J Urol 140: 1499-1503, 1988

64. **Zwiers W, Vandriel MF, DeRuiter BJ, et al:** Radionuclide renography to evaluate urodynamically expected upper tract obstruction in patients with meningomyelocele. J Urol 138: 845- 849, 1987

65. **Mascarenhas Saraiva MNG:** Alterações da função defecatória em doentes com PAF. *In* Alterações da função ano-recto-cólica na polineuropatia amiloidótica familiar. Tese de Doutoramento. Porto, 1999, pp 273-316

66. **Morrison JFB:** The Physiological Mechanisms Involved in Bladder Emptying. Scand J Urol Nephrol Suppl 184: 15- 18, 1997

67. **Stöhrer M, Goepel M, Kondo A, Kramer G, Madersbacher H, Millard R, Rossier A, Wyndaele J-J:** The Standardization of Terminology in Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction With Suggestions for Diagnostic Procedures. Neurourology and Urodynamics 18: 139-158, 1999

68. **Wall LL, Norton PA, Deancey JOL:** Practical Urodynamics. *In* Wall LL, Norton PA, Deancey JOL (eds): Practical Urogynecology. Maryland, Baltimore, USA, Williams & Wilkins, 1993, pp 83-124

69. **Emamian AS, Nielsen MB, Pederssen JF, Ytle L:** Kidney Dimensions at Sonography: Correlation with age, sex, and Habitus in 665 Adult Volunteers. AJR 180: 83-86, 1993

70. **Yamamura Y, Kito S, Shimoyama M, Katayana S, Miyoshi R, Nakano T, Anzai N:** Pathological studies on familial amyloidosis. In Takashi et al (eds): Amyloide and Amyloidosis, New York, Plenum Press, 1988,pp 511- 516

71. **Itoh N, Shigematsu H, Ikeda S-I, Oguchi H:** Clinicopathological studies on nephropathy of familial amyloid polyneuropathy in Japan. *In* Amyloide and Amyloidosis. Takashi et al (eds): New York, Plenum Press, 1988, pp 499- 504

72. **Elbadawi A:** What role of the prostate in BPH-associated voiding dysfunction? Contemp Urol 6:29-37, 1994

73. **Wein AJ:** Lower urinary tract function and pharmacologic management of lower urinary tract dysfunction. Urol Clin North Am. 14: 273-296, 1987

74.**Craggs MD, Stephenson JD:** The effects of parasympathetic blocking agents on bladder electrograms and function in conscious and anaesthetized cats. Neuropharmacology 21: 695-703, 1982

75. **Slack BE, Downie JW:** Pharmacological analysis of the responses of the feline urethra to autonomic nerve stimulation. J Auton Nerv Syst 8: 141-160, 1983

76. **Kirby RS, Fowler CJ, Gosling JA, Bannister R:** Urethral dysfunction in progressive autonomic failure and multiple system atrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 49: 554-562, 1986

77. **Kirby RS:** Autonomic failure and the role of the sympathetic nervous system in the control of lower urinary tract function. Clin Scien 70: 45s-50s, 1986

78. **Wall LL, Norton PA, DeLancey JOL:** Pelvic anatomy and the physiology of the lower urinary tract. *In* Wall LL, Norton PA, Deancey JOL (eds): Practical Urogynecology. Baltimore, Maryland, USA, Williams & Wilkins, 1993, pp 6-40

79. **Leval J, Chantraine A, Penders L:** Le sphincter strié de l' urètre. Première partie: rappel des connaissances sur le sphincter strié de l'urètre. Journal d'Urologie 7: 439-454, 1984

80. **Imholz BPM:** Orthostatic circulatory control in the elderly evaluated by non-invasive continuous blood pressure measurement. Clin Sci 79: 73-79, 1990

81. **Autonomic Nervous System Testing.** Proceedings of a Consensus Development Conference on Standardized Measures in Diabetic Neuropathy. Diabetes Care 15 (suppl 3): 1095-1103

82. **Low PA, Pfeifer MA:** Standardization of Clinical Tests for Practice and Clinical Trials. *In* Low PA (ed): Clinical Autonomic Disorders. Mayo Foundation, Rochester, Minnesota, 1993, pp 287- 296

83. **Norlen L:** Influence of the sympathetic nervous system on the lower urinary tract and clinical implications. Neurourol Urodynam 1: 125-129, 1982

84. **Mascarenhas Saraiva MNG:** Alterações da função ano-rectal em doentes com PAF. *In* Alterações da função ano-recto-cólica na polineuropatia amiloidótica familiar. Tese de Doutoramento. Porto, 1999 pp 209-271

85. **Alexander F, Atkins EL:** Familial renal amyloidosis. Case reports, literature review and classification. Am J Med 59:121-128, 1975

86. **Lobato L, Guimarães SM, Beirão I, Silva M, Coelho T, Barros J, Guimarães S,**

Sequeiros J, Sousa A: Epidemiology of renal disease in the main focus of familial amyloid polyneuropathy type in Portugal. *In* Kyle RA, Gertz MA (eds): Amyloid and Amyloidosis. The proceedings of the VIII[th] International Symposium on Amyloidosis. Rochester, Minnesota, USA, 1998, pp 270-272

87. Lobato L, Beirão I, Guimarães SM, Droz D, Guimarães S, Grünfeld J-P, Noël L-H: Familial Amyloid Polyneuropathy Type I (Portuguese): Distribution and Characterization of renal Amyloid Deposits. American Journal of Kidney Diseases 31(6): 940-946, 1998

88. McGuire EJ: Clinical evaluation of the female lower urinary tract. Urol Clin North Am 12: 225-229, 1985

89. Maciel L, Carvalho MJ, Cotter J, Freitas J, Mota JC, Puig J, Falcão de Freitas A: The Heart in Familial Amyloidotic Polyneuropathy. An Overview. *In* Costa PP, Freitas AF, Saraiva MJM (eds): Familial Amyloidotic Polyneuropathy and Other Transtheretin Related Disorders. Porto, Arquivos de Medicina, 1990, pp 285-289

90. Mascarenhas Saraiva, MNG: Introdução, objectivos e organização do trabalho. *In* Alterações da Função Ano-Recto-Cólica na Polineuropatia Amiloidótica Familiar: Tese de Doutoramento, Porto, 1999, pp 4-6.

91. Engel AF, Kamm MA, Talbot IC: Progressive systemic sclerosis of the internal anal sphincter leading to passive faecal incontinence. Gut 35: 857-859, 1994

92. Henry MM, Parks AG, Swash M: The pelvic floor musculature in the descending perineum syndrome. Br J Surg 69: 470, 472, 1982

93. Kiff ES, Barnes PRH, Swash M: Evidence of pudendal neuropathy in patients with perineal descent and chronic straining at stool. Gut 25: 1279-1282, 1984

94. Neil ME, Parks AG, Swash M: Physiological studies of the anal sphincter musculature in faecal incontinence and rectal prolapse. Br J Sur 68: 531-536

95. Snooks SJ, Barnes PRH, Swash M, Henry MM: Damage to the innervation of the pelvic floor musculature in chronic constipation. Gastroenterology 89: 977-981, 1985

5. Conclusões

Através do estudo de um grupo de doentes com polineuropatia amiloidótica familiar em várias fases evolutivas foi possível estabelecer o encadeamento lógico dos acontecimentos a nível vésico-esfincteriano e retirar dele algumas medidas preventivas. Se aplicadas precocemente e com regularidade poderão evitar ou retardar algumas das complicações habituais da doença e, sobretudo, permitir ao doente uma vida social mais fácil, adiando a sua incapacidade.

"Timing" das manifestações vésico-esfincterianas

Tudo indica que as primeiras alterações vesicais na PAF são sensitivas, secundárias à lesão nervosa periférica. Nesta fase o doente não têm habitualmente qualquer consciência delas. A única perturbação detectável será a diminuição da frequência miccional que passa quase sempre despercebida. Daí o risco de à lesão neurológica se adicionar a lesão vesical devida à hiperdistensão (ruptura das junções intercelulares com posterior cicatrização por deposição de colagéneo). Pouco depois instala-se progressivamente o défice contráctil do detrusor, não só pelo atingimento do nervo mas também do músculo, secundário à deposição da substância amiloide. Associadamente, há que ter em conta a interrupção progressiva do arco reflexo mielopontomedular. O défice da actividade parassimpática acabará também por contribuir de modo determinante para a dissinergia vésico-esfincteriana, não só através da disfunção neurofisiológica mas também por não haver mudança de orientação das fibras que favoreça a abertura do colo vesical aquando da contracção do detrusor. Todos os mecanismos descritos levam à tendência retencionista com volumes cada vez mais altos, inicialmente ainda possíveis de expulsar e progressivamente transformados em volume residual, até que se instale a incontinência. O défice simpático será o responsável pela abertura do colo vesical, que contribui de forma decisiva para a incontinência. O aparecimento da incontinência de *stress* estará associada ao baixo tónus do esfíncter interno. Esta incontinência vai agravar-se tornando-se quase contínua quando, à falência progressiva da actividade simpática se for sobrepondo o défice do esfíncter externo por lesão somática. Nas mulheres, as alterações musculares do soalho pélvico contribuirão também para a incontinência.

Sabendo-se que a distensão, particularmente importante na primeira fase, leva a microrrupturas das fibras musculares, deposição de colagéneo e estiramento das terminações nervosas do detrusor que condicionam maior dano neuromuscular e precocidade da lesão em relação à alteração provocada pela própria doença, entende-se a necessidade de intervenção precoce no processo, particularmente no homem, em que a disúria por dissinergia com o esfíncter interno é mais marcada.

Diagnóstico precoce

Depois de explicada a cronologia das alterações que afecta o aparelho urinário baixo destes doentes, é fácil de entender a necessidade de um diagnóstico atempado. Uma

primeira avaliação da função vésico-esfincteriana, constituída por carta miccional e ecografia reno-vesical, com medição do volume residual utilizando sonda endocavitária para estudo do colo vesical, deve ser efectuada precocemente. Dado que a idade média dos homens atingidos exclui problemas prostáticos, só nos casos de aparecimento tardio será necessário o estudo da próstata. Devem ser realizadas seriadamente análises microbiológicas de urina para detecção dos doentes que desenvolvem infecções assintomáticas assim como para avaliação da função renal, sobretudo nos doentes de maior risco (famílias nefropáticas). No estudo urodinâmico, a fluxometria e sobretudo a cistometria são fundamentais, esta última por ser o único exame que permite medir as pressões do detrusor ao longo da repleção.

Do mesmo modo, seria desejável que todos os candidatos a transplante hepático fossem estudados e tratados do ponto de vista vésico-esfincteriano para evitar complicações futuras com ponto de partida urinário.

Educação, prevenção e tratamento

Também o tratamento deve ser o mais precoce possível. A primeira medida prende-se com a consciencialização dos doentes das alterações que apresentam e dos seus riscos. A maior parte não se apercebe que tem problemas vésico-esfincterianos nas fases iniciais, e mesmo depois de esclarecidos não os valorizam. Devem ser aconselhados desde muito cedo a esvaziar a sua bexiga por horário (de 4 em 4 horas), sem esperar pela vontade de urinar. Esta medida, se executada correctamente, poderá evitar a hiperdistensão e as lesões neuromusculares secundárias.

Quando a disúria se instala deverá ser tentada a micção por manobras de Valsalva e Credé que será eficaz sobretudo nas mulheres e nos indivíduos com colo vesical aberto. Nalguns doentes estes procedimentos não serão aconselháveis por aumentarem a dissinergia vésico-esfincteriana com o esfíncter externo e em certos casos podem mesmo ser contraproducentes. A sua detecção faz-se no estudo urodinâmico: se a pressão vesical ultrapassar 100 cmH_2O, serão proscritas.

Quando por métodos conservadores como os acima descritos não se conseguir equilibrar a situação ou reduzir satisfatoriamente os episódios de incontinência deve passar a fazer-se o esvaziamento vesical por algaliação intermitente. O doente será ensinado a autoalgaliar-se, o que está ao alcance da maioria, mesmo quando já existem alterações motoras nas mãos. A algaliação é efectuada por técnica limpa com intervalos diurnos de 4 a 6 horas, dependendo do regime de ingestão hídrica, e com intervalo nocturno de 8 horas (desde que seja praticada restrição hídrica a partir da hora do jantar). Nos doentes em que instituimos esse esquema terapêutico as perdas reduziram-se quase a zero. Quando, apesar da algaliação intermitente, as perdas se mantêm intensas, se o colo vesical estiver aberto, deve ser associado um α-estimulante com controlo tensional.

No caso de ser encontrada baixa *compliance,* sobretudo se a pressão do detrusor for igual ou superior a 40 cmH_2O, é mandatória a prescrição de um anticolinérgico, em

dose ajustada à situação e com controlo urodinâmico para evitar deterioração do tracto urinário superior. Na maior parte dos casos a instituição desta terapêutica obrigará simultaneamente à introdução de algaliações intermitentes para assegurar um esvaziamento vesical eficaz.

Os conhecimentos adquiridos na realização deste trabalho permitem afirmar que é possível interferir positivamente na evolução da disfunção vésico-esfincteriana dos doentes com PAF. As medidas preconizadas, quando individualmente adaptadas, podem evitar a deterioração do tracto urinário, secundária à lesão neurogénica. Podem igualmente contribuir para o controlo dos sintomas que, como a incontinência, mais precoce e marcadamente interferem na sua qualidade de vida.

AGRADECIMENTOS

Quando penso a quem devo agradecer, olho para trás e tento recordar todos os que foram importantes e deram um contributo genuíno para a realização desta tese. Há sempre o risco de ao nomear me esquecer de alguém.

Comecemos então pelo princípio. A ideia da tese não foi realmente minha. Eu tinha apenas a vontade de fazer um estudo sobre as alterações vésico-esfincterianas na PAF que me intrigavam e seduziam. Antes de mim o meu Director de Serviço, Dr. Resende Barbosa, pensou e confiou que eu seria capaz de realizar este trabalho. Motivou-me ou melhor desafiou-me para este empreendimento e depois incentivou-me e apoiou-me do seu modo particular, tornando esta tarefa menos solitária. A ele devo ter chegado até aqui. Seguidamente era necessário encontrar um orientador e quem melhor do que a Prof. Doutora Paula Coutinho, com a sua vasta experiência na PAF e espirito de investigadora. A sua enorme exigência e conselhos sábios levaram-me a realizar um trabalho melhor. O meu primeiro coorientador foi o Prof. Doutor Pinho Costa à época Director do Centro de Estudos de Paramiloidose. Reformou-se algum tempo depois pelo que não me pode acompanhar até ao fim. Dele tive o apoio à ideia e a disponibilidade do Centro que dirigia. Foi por isso necessário numa fase avançada da tese convidar um outro coorientador, o Prof. Doutor Lopes Lima. Apesar de não ter começado de início neste estudo, demostrou sempre enorme disponibilidade e entusiasmo ajudando-me com o seu saber a ultrapassar dúvidas e dificuldades.

Quando comecei o trabalho deparei-me com a primeira dificuldade prática. O aparelho de estudos urodinâmicos que possuíamos tinha a electromiografia avariada e os técnicos nacionais e estrangeiros, da casa mãe, não eram capazes de lhe dar solução. Esperei quase dois anos, com o consequente atraso do estudo e por fim consegui o empréstimo de um novo aparelho de estudos urodinâmicos da MMS, gentilmente cedido pela empresa representante da marca em Portugal. Quando todos os prazos possíveis de empréstimo se estavam a esgotar surgiu nova e preciosa ajuda, desta vez do nosso sempre atento Director do Hospital, à época Dr. Luís de Carvalho, que conseguiu desbloquear a verba necessária para a compra de novo equipamento, fundamental não só para a tese como também para o trabalho assistêncial que desenvolvíamos no dia a dia com todos os outros doentes.

A seguir era necessário referenciar os doentes. O impulso inicial foi dado pela Drª Luisa Lobato que gentilmente seleccionou alguns doentes da sua consulta. Contei depois com a colaboração dos colegas que faziam a consulta de Fisiatria no Centro de Estudos de Paramiloidose inicialmente do Dr. António Camelo que religiosamente me trazia os colantes dos doentes a contactar e mais tarde da Dr. Paula Silva que se empenhava na assistência aos doentes com PAF e por isso, no estudo que eu desenvolvia. E só. Mas era necessário um caudal maior de doentes e a nossa consulta era limitada. Para resolver este problema tive a preciosa colaboração do Dr. Rui Faria, Director do Centro de Estudos e Apoio à Paramiloidose

da Póvoa do Varzim que aderiu de imediato à ideia do estudo e disponibilizou o Centro para toda a ajuda necessária: Os doentes foram referenciados por todos os colegas que aí fazem consulta, Dr. António Miranda, Dr. Edgar Guerreiro, Dr. Jorge Carrapatoso e Dr. Victor Cruz, as análises pedidas por eles, o transporte dos doente efectuado pela carrinha do Centro e toda a logística das marcações efectuada com grande mestria pela Srª D. Maria Aldina Oliveira, secretária do Centro onde me desloquei inúmeras vezes para aí observar os doentes. Para além disso houve entusiasmo e cooperação dos enfermeiros pelas novas técnicas terapêuticas propostas. Uma ajuda inestimável.

No Serviço houve sempre compreensão para quem deixou de estar tão disponível. Fui poupada a inúmeras solicitações. Duas colegas deram ainda apoio na parte prática a Ana Trepa, na fase inicial do estudo, com o seu habitual entusiasmo e disponibilidade e depois a Anabela Marques com a dedicação de quem aprende algo de novo. Não posso deixar de referir o Enfermeiro Joaquim Azevedo Loureiro que resmungando ou não, comeu muitas vezes o almoço frio para me dar apoio nos estudos urodinâmicos e em tudo que fosse necessário.

Do Serviço tive ainda a ajuda de duas internas a Drª Leonor Guimarães e sobretudo a Drª Ana Vitória Silva que cuidadosamente foram obtendo nas bibliotecas ou junto de Laboratórios Farmacêuticos, muitas das referências bibliográficas de que necessitava.

Os Laboratórios Farmacêuticos tiveram um papel fundamental, poupando-me muito tempo em pesquisas bibliográficas e sobretudo arranjando-me artigos difíceis de obter ou inexistentes em Portugal. Destaco a Rotta Farmacêutica, Searle e Rhône-Poulenc Rorer.

Na Imagilogia duas referências: o Dr. Miranda Rodrigues sempre disponível para utilizar todo o seu saber e escasso tempo em novos estudos. Comigo elaborou o protocolo de recolha de dados imagiológicos e efectuou a maior parte dos estudos ecográficos e depois o Dr. Filipe Macedo que aceitou com empenho continuar o trabalho órfão de imagiologista pela saída do Dr. Miranda Rodrigues do Hospital.

Uma outra ajuda importantíssima foi-me fornecida pelos doentes com a sua inigualável capacidade de cooperação e esperança. Submeteram-se a mais exames sem garantias, pelo menos na fase inicial, de que isso pudesse ser benéfico para eles. De alguns guardo a memória de quem sofre e luta, doutros o alento que me deu o seu sorriso quando alguma coisa na sua vida melhorou, a incontinência. Pude ajudá-los a sair novamente à rua sem a vergonha de ficarem molhados.

Quando chegou à altura de realizar o trabalho estatístico tive mais uma ajuda preciosa o Dr. Mário Jorge Teixeira que passou de meu doente a amigo tantas foram as horas que trabalhamos juntos. Primeiro construiu a base de dados de acordo com os protocolos e depois deu a resposta estatística às múltiplas questões que eu ia incessantemente colocando. 14,4 MB de trabalho a que é difícil agradecer. Esta tarefa foi no entanto suavizada pelos belíssimos lanches que nos alimentavam a alma e os neurónios com que a sua mulher, minha colega e amiga, Margarida Faria nos presenteava todas as tardes.

Já no fim mais uma ajuda dedicada, desta feita do António Alberto Fernandes também ele meu doente que se prontificou a realizar todo o trabalho gráfico e foi concerteza muito. O resultado está à vista.

Durante todos estes anos só foi possível conciliar todas as tarefas pelas muitas ajudas recebidas. Uma das fundamentais foi a da Paula Barros minha colega desde o início da especialidade depois amiga e por fim sócia. Substitui-me em muito do trabalho das clínicas. Espero poder retribuir-lhe.

Por fim a família. Como é que se pode agradecer a cada um deles. Penso que isso seria pouco. De qualquer forma uma palavra especial para a Manela que reviu minuciosamente o texto e para o Pedro que aguentou estoicamente estes anos de trabalho árduo. Apoiou-me reclamando pouco e ainda me substituiu em inúmeras tarefas assumindo integralmente nos últimos dois anos o economato da casa. A família foi durante estes anos o esteio, o suporte da vida, a retaguarda, o conforto, a confiança, o incentivo, o ninho. Agora, desde há pouco mais de três anos é também o despontar de um futuro traquino, que cresce feliz, a Inês.

ANEXO 1

Estádio 0

Assintomático ou queixas subjectivas pouco sugestivas da doença

Estádio 1

Sintomas sugestivos e alterações menores como pés frios e secos
Sintomas sugestivos e alterações da sensibilidade álgica na ponta dos pés
Aquilianos abolidos

Estádio 2

Alterações sensibilidade álgica até aos joelhos
Sem alterações motoras objectivas

Estádio 3

Dificuldades motoras nos membros inferiores, com marcha autónoma
Alterações da sensibilidade álgica de todo o membro inferior
Alterações posturais no hallux
Alterações da sensibilidade álgica nas mãos
Dificuldades motoras nas maõs, subjectivas ou pouco importantes

Estádio 4

Marcha possível com talas posteriores e / ou apoio
Mãos com perda de função

Estádio 5

Perda de marcha autónoma

APÊNDICE 1

Protocolo de Estudo Clínico da Disfunção Vesico-Esfincteriana na PAF

Identificação

Nome: _____

Sexo: _____ Data de nascimento: _____

Processo: _____ Estado civil: _____ Profissão: _____

Morada: _____ Tel. _____

Proveniência: CEP/HGSA ☐ CEPA –Póvoa ☐

Data da observação: _____

História da doença

Idade de início: _____ ano: _____ TTR _____ ano: _____

Modo de início: _____

História resumida: _____

_____

_____

Outros estudos efectuados: Gastro-intestinal ☐ Cardíaco ☐ Pé ☐ ano _____

A fazer plasmaferase ☐ início_____ Inscrito para transplante ☐

Antecedentes Pessoais

sem alterações _____

diabetes ☐ doenças da tiróide ☐

outras doenças neurológicas _____

outras doenças _____

hábitos alcoólicos; quantificar _____

tabaco _____ cigarros/dia _____

gravidez nº _____

partos nº _____ eutócicos nº _____ distocia nº _____

peso à nascença: ____; ____; ____ diâmetro cefálico: ____; ____; ____

antecedentes cirúrgicos: _____

aparelho génito-urinário, _____ coluna lombo-sagrada, _____

outros _____

Antecedentes familiares

História de PAF na família não ☐ / sim ☐
Progenitor atingido pai ☐ / mãe ☐
Idade de início ____ idade de morte ____.

Alterações vésico-esfincterianas / Revisão de sintomas

Sem sintomas ☐ com sintomas ☐
Data de início de sintomas: (mês / ano) _____ sintoma inicial: _____
Evolução dos sintomas: _____
_____

Sensação de plenitude vesical:

Normal ☐
Diminuída ☐ início _____ (mês/ ano)

Sensação de vontade de urinar:

Normal ☐
Diminuída ☐ início _____
Urgente ☐ início _____
Imperiosa ☐ início _____
Desconforto supra-púbico ☐ início _____

Urina:

normalmente ☐
esforço para urinar ☐ início _____
disúria inicial ☐ início _____
média ☐ início _____
terminal ☐ início _____
total ☐ início _____

Jacto:

normal ☐
intermitente ☐ início _____
fraco ☐ início _____

Sensação uretral:

normal ☐
diminuída ☐ início _____

Sensação de esvaziamento:

completo ☐
incompleto ☐ início _____

Esvaziamento vesical:

por sensação ☐
por horário ☐ início _____

Método de esvaziamento:

espontâneo ☐
Credé ☐ início _____
Valsalva ☐ início _____ outro ☐ especificar _____
ensinado sim ☐ não ☐
resultado: na mesma ☐ ; melhorado ☐ ; completamente equilibrado ☐ (vol. resid. < 10%)
Esteve algaliado? _____ Quando? _____ Quanto tempo? _____

Posição em que urina melhor:

sentado ☐ a pé ☐ deitado ☐
retenção urinária aguda ☐ nº de episódios _____ início _____

Continência ☐

Incontinência:

esforço ☐ início _____
imperiosidade ☐ início _____
mista ☐ início _____
incontinência contínua(em gotejo) ☐ início _____
ocorrência ☐ (1- ocasional 2- permanente) nº episódios/semana ____
sensação de perda sim ☐ não ☐
enurese nocturna primária não ☐ / sim ☐
secundária ☐ início _____ nº episódios acorda? sim ☐ não ☐

Frequência urinária:

diurna. quantificar ____
nocturna. quantificar ____
aumento da freq. urinária ☐ início _____
diminuição da freq. urinária ☐ início _____

Protecções utilizadas/ 24h/: penso nº _____
fralda nº _____
colector vol. ___

Infecções urinárias:

não têm ☐
sintomáticas (dor supra-púbica, urina turva, hemática, cheiro intenso, dor ou ardência durante a micção) ☐ início _____
assintomáticas ☐ início _____
frequência. quantificar /ano _____
durante esses episódios teve febre? sempre ☐ frequentemente ☐
ocasionalmente ☐ nunca ☐
melhorou com antibióticos sim ☐ não ☐

Alterações sexuais / Revisão de sintomas

Sem alterações ☐
Com alterações: ☐
antes do inicio da doença ☐ depois do início da doença ☐

Líbido:

normal ☐
diminuída ☐ início _____

Erecção:

normal ☐ diminuída ☐ ausente ☐ início _____
reflexa ☐ psicogénica ☐ mista ☐ início _____
glande ☐ corpos cavernosos ☐ permite cópula sim ☐ não ☐ início _____
erecção nocturna sim ☐ não ☐ início _____

Ejaculação:

anterógada ☐ retrógrada ☐ não ☐ início _____

Orgasmo

sim ☐ não ☐ início _____

Lubrificação vaginal:

normal ☐ diminuída ☐ ausente ☐ início _____

Ciclos menstruais:

regulares ☐ irregulares ☐ início _____

Alterações intestinais / Revisão de sintomas

Sem alterações ☐
obstipação não ☐ sim ☐ início _____ n.º episódios / mês ____
diarreia não ☐ sim ☐ início _____ n.º episódios / mês ____
alt. obstipação/ diarreia não ☐ sim ☐ início _____

Medicação em curso:

anticolinérgicos	dose_____ /dia início _____
drogas com acção anticolinérgica	dose_____ /dia início _____
α-adrenérgicos	dose_____ /dia início _____
simpaticolíticos	dose_____ /dia início _____
bloqueadores dos canais de cálcio	dose_____ /dia início _____
anti-histamínicos	dose_____ /dia início _____
outra _____	dose_____ /dia início _____

Exame físico geral.

peso _____ Kg
altura _____ m.
TA deitado _____ a pé 1min. _____ a pé 5min. _____
edema membros inferires não ☐ / sim ☐
exame lombo-sagrado sinais de displasia não ☐ / sim ☐
globo vesical não ☐ sim ☐

Exame neuro-urológico

sensibilidade S2 ___/___ 0 / 1 / 2 / NT
sensibilidade S3 ___/___ táctil (1º espaço) e dolorosa (2º espaço)
sensibilidade S4 ___/___
sensibilidade S5 ___/___

tónus anal : hipotónico ☐ normal ☐ hipertónico ☐
ref. anal dir.: ausente ☐ presente ☐
ref. anal esq.: ausente ☐ presente ☐
ref. bulbo-cavernoso ausente ☐ presente ☐
contracção voluntária esfíncter anal: ausente ☐ fraca ☐ normal ☐
ref. cremasteriano dir.: ausente ☐ presente ☐
ref. cremasteriano esq.: ausente ☐ presente ☐

Exame do soalho pélvico

contracção dos elevadores: ausente ☐ presente 1 / 2 / 3 / 4 / 5
uretrocelo ☐ cistocelo ☐ uretrocistocelo ☐ prolapso uterino ☐
enterocelo ☐ rectocelo ☐

Carta miccional

nº dias ____
mínimo ml._____ máx. ml._____ médio urinado_____ ml
méd. freq._____ml méd. noctúria_____ml nº episódios de incontinência /dia ___
méd. de vol. urinado _____ml / dia
méd. vol. ingerido _____ml /dia

Estadiamento neurológico: 0 / 1 / 2 / 3 / 4 / 5

Estadiamento funcional:

I II A III A IV A
B B B
C

MIF (escala de 1-7)

Auto-cuidados:
A - alimentação _____
B - higiene pessoal _____
C - banho _____
D - vestir 1/2 sup. _____
E - vestir 1/2 inf. _____
F - utilização da sanita _____

Controle de esfíncteres
G - bexiga _____
H - intestino _____

Mobilidade (transferências)
I - leito, cadeira, C.R. _____
J - sanita _____
K - banheira, duche _____

Locomoção
L - marcha / C.R. _____
M - escadas _____

Comunicação
N - compreensão _____
O - expressão _____

Cognição social
P - interacção social _____
Q - resolução dos problemas _____
R - memória _____

Total _____

Observações: _____

APÊNDICE 2

Carta miccional

Nome: ____

Dia 1				Dia 2			
Hora	Líquidos ingeridos	Volume urinado	Perdas+/-++/+++	Hora	Líquidos ingeridos	Volume urinado	Perdas+/-++/++
Total				Total			

APÊNDICE 3

Estádio Clínico-funcional

I A - Alterações sensitivas e/ou autonómicas

II A - Défice dos músculos intrínsecos dos pés sem repercussões na marcha

II B - Necessidade de talas posteriores para estabilização da tibio-társica

II C - Necessidade de talas posteriores e apoio, ex. canadianas

III A - Utilização de cadeira de rodas para longas distâncias mas ainda com possibilidade de verticalização e marcha com apoio para curtas distâncias

III B - Utilização permanente de cadeira de rodas

IV A - Passa longos períodos diários na cama

IV B - Permanentemente acamado

APÊNDICE 4

Estudo Urodinâmico

Diagnóstico:

_____

Identificação

Data ___/___/___

Fluxometria

Q máx. _____ ml/Seg.
T ao Q máx._____ Seg.
Qave _____ ml/ Seg.
Vol. Residual _____ml
V ao Q máx. _____ml
Tempo miccional _____ seg
Vol. Miccional _____ ml
Micção típica para o paciente? sim ☐ não ☐ comentários

Padrão: normal ☐ uso de abdominais ☐ intermitente ☐
baixo fluxo ☐ outro _____

Cistometria

Fase de enchimento:

meio: água esterilizada ☐ / soro fisiológico ☐
temp. 37º ☐ outra ____º
posição: deitado ☐ sentado ☐
vel. de perfusão 50 ml/min ☐ outra _____ ml /min
1ª sensação de vontade de urinar _____ml. P det. _____cm H2O
vontade forte de urinar _____ml. P det. _____ cm H2O
capacidade cistométrica _____ml. P det. _____ cm H2O
compliance _____ (vol. ml /P cm H2O)

Actividade do detrusor na fase de enchimento:
estável ☐ hiperreflexia ☐ sintomática? sim ☐ não ☐
urgência ☐ perda ☐
hiperreflexia provocada por: enchimento ☐ tosse ☐ água a correr ☐
outra manobra _____
vol. na 1ª contracção _____ ml Pdet._____cm H2O
capaz de inibir a hiperreflexia? sim ☐ não ☐
hiperreflexia com perda aos _____ ml. Pdet _____ cm H2O
Máx. contracção do detrusor: Pdet _____ cm H2O
foi demonstrada a incontinência de stress? sim ☐ não ☐
comentários _____
_____.

Fase miccional:

micção por contracção do detrusor ☐ contracção abdominal ☐ combinada ☐
relaxamento esf. ☐
Qmáx _____ml/seg Pdet.ao Q máx.____ cm H2O máx Pdet._____ cmH2O
resposta a Credé ☐ máx Pves..____cm H2O Valsalva ☐ máx Pves.____cm H2O
ESP ☐ máx Pdet._____ cm H2O micção útil sim ☐ não ☐
vol. urinado_____ ml vol. residual_____ ml
Stop teste: capaz de inibir ☐ incapaz de inibir ☐
dissenergia vésico-esfincteriana ☐ bradicinesia do esfíncter ☐
normal relaxamento ☐

Perfilometria:

Perfil estático
Pressão uretral máx. _____cm H_2O
Pressão de encerramento _____cm H_2O
Perfil dinâmico de retenção
Pressão uretral máx. _____cm H_2O
Pressão de encerramento _____cm H_2O
Perfil dinâmico de stress
Transmissão das pressões abdominais: ____%

Conclusão:

APÊNDICE 5

Ecografia reno-vesical

Identificação

Data / /

Rins

Topografia normal amb. ; dir° ; esq°
Malrotação amb. ; dir° ; esq°
Ectópico amb. ; dir° ; esq°
Outro _____

Dimensões comprimento dirt° _____cm
comprimento esq°. _____cm
diâmetro A.-P dirt°. _____cm
diâmetro A.-P esq°. _____cm

Morfologia normal amb. ; dir° ; esq°
lobulação fetal amb. ; dir° ; esq°
entalhe do contorno amb. ; dir° ; esq°
outras _____

Parênquima Eco estrutura normal amb. ; dir° ; esq°
Eco estrutura alterada: nódulos amb. ; dir° ; esq°
calcificações amb. ; dir° ; esq°
quisto amb. ; dir° ; esq°
foco hiperecogénico amb. ; dir° ; esq°
outra _____

Côrtex normal amb. ; dir° ; esq°
hiperecogénio amb. ; dir° ; esq°
isoecogénio amb. ; dir° ; esq°

Medula hiperecogénia amb. ; dir° ; esq°
isoecogénia amb. ; dir° ; esq°
hipoecogénia amb. ; dir° ; esq°

Diferenciação cortico-medular ausente amb. ; dir° ; esq°
visível amb. ; dir° ; esq°

Espessura polar
mediorenal dir ____ mm ; esq _____mm
atrofia focal amb. ; dir° ; esq°

Seio renal lipomatose amb. ; dir° ; esq°
litíase amb. ; dir° ; esq°
S. pielocaliciais normal amb. ; dir° ; esq°
visivel amb. ; dir° ; esq°
dilatado dilatação global amb. ; dir° ; esq°
dilatação parcial amb. ; dir° ; esq°
pequenos cálices côncavos amb. ; dir° ; esq°
deformados amb. ; dir° ; esq°
comentário: _____

---

bacinete tipo _____ dir° ; _____ esq°
comprimento dir° _____ ; esq° _____
espessura dir° _____ ; esq° _____
parede espessada amb.; dir°; esq°;

Ureter

normal amb. ; dir° ; esq°

porção proximal
normal amb. ; dir° ; esq°
dilatada amb. ; dir° ; esq°

porção distal
normal amb. ; dir° ; esq°
dilatada amb. ; dir° ; esq°

litíase amb. ; dir° ; esq°

Bexiga

Morfologia normal
Outra _____
dimensões transversal _____mm
antero-posterior _____mm vol. inicial_____ml
longitudinal_____mm vol. residual_____ml

Parede
lisa
trabeculada
espessada
espessura _____ mm
divertículos
pseudo divertículos
vegetações
outras _____

Lumen sedimento ecogéneo
cálculos

Colo vesical aberto: comp _____ mm ; largura _____ mm
fechado

Durante a micção:
abertura do colo vesical: não ☐ ; sim ☐
comp_____ mm; larg. ____mm
relaxamento do esfíncter ext. não ☐ ; sim ☐
contracção do detrusor não ☐ ; sim ☐

Comentários: _____
_____
_____

Próstata

Normal ☐
Hipertrofia prostática ☐ grau _____

Resumo

A polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) é uma neuropatia hereditária mista que afecta sucessivamente as fibras autonómicas e sensitivas e mais tarde as motoras. As manifestações da neuropatia autonómica são precoces e estão muitas vezes na origem dos sintomas inaugurais. As alterações da micção, apesar de referidas desde a primeira publicação sobre a PAF, nunca foram objecto de estudo, sendo raras as publicações sobre a matéria.

O objectivo deste trabalho foi avaliar a disfunção vésico-esfincteriana nos doentes com PAF, o escalonamento do seu aparecimento e determinar que alterações neurofisiológicas a originam. Houve ainda a intenção de a enquadrar na disfunção autonómica da PAF, de modo a estabelecer o *timing* de atingimento dos sistemas simpático, parassimpático e somático.

Foram estudados 54 doentes com polineuropatia amiloidótica familiar, confirmada pela presença de TTR Met 30, em diferentes estádios de evolução. A todos os doentes foi realizado exame clínico, urodinâmico (fluxometria, cistometria com electromiografia do esfíncter anal e perfilometria estática e dinâmica), ecográfico e analítico. Os resultados encontrados foram tratados estatisticamente.

Dos 54 doentes estudados, com idade média de início significativamente superior no sexo feminino, só nove não referiam sintomas vésico-esfincterianos. No entanto, em sete destes doentes foram encontradas alterações no estudo urodinâmico ou na ecografia. Em 50% dos casos os sintomas surgiram nos primeiros três anos de evolução da doença, mais precocemente no homem. O sintoma urinário inicial foi em 39% dos casos disúria e em 24% incontinência. Infecções urinárias sintomáticas ou assintomáticas foram identificadas em 50% dos doentes, em alguma fase da evolução. A sua incidência foi significativamente superior nas mulheres. A medida de independência funcional (MIF) indicou claramente que o parâmetro que mais precocemente altera a independência destes doentes é a incapacidade de controlo do intestino e sobretudo da bexiga.

As alterações da sensibilidade e da contractilidade do detrusor surgiram precocemente, a primeira significativamente mais no homem e a segunda na mulher. A dissinergia vésico-esfincteriana apareceu em 96% dos doentes. Ao longo dos anos, o volume urinário médio tendeu a diminuir, o volume residual a aumentar, a frequência urinária diurna aumentou e a nocturna diminuiu.

Ecograficamente a mulher revelou rins de menor comprimento que o homem sendo esta diferença significativa nas mulheres com mais de 6 anos de evolução. Um colo vesical aberto foi encontrado em 56% dos doentes, mais frequentemente nos homens. Em oito doentes foi detectada a existência de flutuações da abertura do colo vesical, sobretudo no homem. O espessamento da parede vesical foi mais frequentemente encontrado (43%) no sexo masculino.

Estes resultados parecem indicar que a mulher tem alguma protecção em relação ao desenvolvimento da doença, não só quanto à idade de início como a algumas das

manifestações da doença, nomeadamente em termos vésico-esfincteriano.

A micção por horário, a utilização, em casos seleccionados, de manobras de esvaziamento vesical, assim como algaliações intermitentes associadas ou não a medicação anticolinérgica ou alfa-estimulante são recursos terapêuticos disponíveis que se revelaram eficazes no controlo das alterações vésico-esfincterianas destes doentes.

Este estudo permite antever a possibilidade de diagnosticar e interferir precocemente nas manifestações neuro-urológicas da PAF, diminuindo as suas complicações e contribuindo para um relativo bem estar dos doentes.

Summary

Familial amyloidotic polineuropathy (FAP) is an hereditary form of generalized neuropathy that progressively affects autonomic and sensory fibres, motor fibres are involved later on the course of the disease.

Clinical manifestations of the autonomic neuropathy are present at the initial stages and are frequently responsible for the first symptoms. Even though voiding disturbances are referred since the first description of FAP, they were never studied and, up to this date, there are few published articles on the matter.

The aim of this study was to evaluate bladder and sphincter dysfunction in FAP patients, to stage their beginning and to establish the neurophysiological disturbances that cause it. It was also tried to make the connection with the autonomic dysfunction in order to determine the timing of involvement of sympathetic, parasympathetic and somatic fibres.

Fifty-four FAP patients at different stages of the disease and with their diagnostic confirmed by the demonstration of TTR-Met 30 (Met 30 Transthyretin) were studied.

Clinical examination, urodynamic (urine flow rate, cystometrogram associated to external anal sphincter electromyogram, static and dynamic urethral pressure profile), ultrasound and laboratory studies were performed. The results were statistically analysed.

The average age at the initial stage of the disease was significantly higher for the females. All of the patients except nine referred bladder symptoms but, seven of those, already had abnormalities in the ultrasound and urodynamic studies.

Symptoms appeared during the first three years of the disease in 50% of the patients and male subjects were affected earlier. The initial urinary symptom was dysuria in 39% and incontinence in 24% of the patients.

Symptomatic or non symptomatic urinary tract infections were found, sometime during the course of the disease, in 50% of the cases. This incidence was significantly higher among females.

Functional independence measure (FIM) was applied and strongly suggested that the initially most disabling impairments for the patients were the inability to control bowel and especially bladder function.

Sensibility and contractility disturbances of the detrusor were found at the initial stages. The former was more significantly frequent in males and the latter in females.

Detrusor-sphincter dyssynergia occurred in 96% of the patients. During the course of the disease, there was a tendency towards the decrease of the average urine volume and the increase of the posvoid residual volume. The urinary frequency during the day increased and during the night decreased.

Ultrasound revealed that females had smaller kidneys (length) compared to males, this difference was significant when the disease had lasted for more than six years. Opening of the vesical neck was found in 56%, more frequently in males. Fluctuations in the opening of the vesical neck were found in eight patients, once more this was more

frequent in males. Thickening of the vesical wall was more common in males (43%).

The results seem to indicate that females have some kind of protection against the development of the disease. This is true not only for the age of onset but also for some of the clinical manifestations namely bladder and sphincteric disturbances.

Some therapeutical methods such as timed voiding programs, intermittent catheterisation in some selected patients combined or not to anticholinergics or alpha-adrenergic blockers, proved to be useful options for the treatment of bladder and sphincteric dysfunction.

This study allows to foresee the possibility of early diagnosis and intervention on the neuro-urologic manifestations in FAP. As a result, future complications could be avoided and the patient's well being could be improved.

Résumée

La polyneuropathie amiloyd familial (PAF) est une neuropathie héréditaire mixte qui atteint successivement les fibres autonomes et sensitives et plus tard les motrices. Les manifestations de la neuropathie autonome sont précoces et très souvent les premiers symptômes de cette maladie. Les troubles miccionels, déjà mentionnées dés la première publication sur la PAF n'ont jamais étés étudiés et les publications sur ce sujet sont très rares.

L'objectif de ce travail a été d'avalier la dysfonction vésico-sphinctérienne chez les malades soufrant de PAF, échelonner son apparition et déterminer les altérations neurophysiologiques qui sont à l'origine de cette dysfonction. Ce travail a prétendu aussi encadrer la dysfonction vésico-sphinctérienne dans la dysfonction autonome de la PAF de façon à établir le timing de la lésion du système sympathique, parasympathique et somatique.

Cinquante quatre malades avec PAF, confirmé par la présence de TTR Met 30, ont été étudiés dans des différentes phases d'évolution de la maladie. Tous les patients ont étés subis a examen clinique, étude urodynamique (qui a inclût débitmétrie, cystomanométrie avec électromyographie du sphincter anale, uréthromanométrie statique et dynamique), échographie et étude analytique. Tous les résultats ont été analisés sûr un point de vue statistique.

L'age moyen du début de la maladie fût significativement supérieur chez les femmes. Tous les patientes sauf neuf avaient de symptômes vésico-sphinctériens. Cependant, sept de ces neuf malades avaient déjà des altérations á l'étude urodinamyque ou a l'écographie

Dans 50 % des cas les symptômes sont apparus dans les trois premières années d'évolution de la maladie et les hommes sont atteints plus précocement que les femmes. Le premier symptôme urinaire a été dans 39 % des cas la dysurie et en 24 % l'incontinence. Des infections urinaires symptomatiques ou assymptomatiques ont étés identifiés chez 50 % en quelque phase d'évolution de la PAF étant les femmes plus fréquemment atteintes. La mesure d'indépendance funcional (MIF) a clairement indiqué que le paramètre qui plus précocement modifie l'indépendance de ses patients est l'incapacité de contrôler l'intestin et surtout la vessie.

Les alteratións de la sensibilité et de la contractilité du detrusor apparurent précocement, étant la première plus fréquente chez l'homme et la deuxième plus fréquente chez la femme. La dyssynergie vésico-sphinctérienne apparut en 96 % des patients. Au cours de l'évolution de la maladie, le volume urinaire moyen a eût tendance á diminuer, le volume résiduel et la fréquence miccionel diurne a augmenter et la nocturne a diminuer.

L'échographie a révélé que la femme avait les reins plus petits (longueur) que l'homme, étant cette différence significative chez les femmes qui avaient plus de 6 années d'évolution. Un col vésical ouvert a été observé en 56% des malades, surtout chez les hommes. La présence de fluctuations de l'ouverture du col vésical a été trouvée chez

huit patients étant la majorité des hommes. L'épaississement de la paroi vésical a été observé plus fréquemment dans le sexe masculin.

Ces résultats semblent indiquer que la femme a quelque protection dans le développement de la maladie, non seulement en ce qui concerne l'âge de commencement, mais aussi, en quelques manifestations de la maladie notamment sur le point vésico-sphinctérien.

La miction pratiquée à heure fixe, l'utilisation dans des cas sélectionnés de méthodes de vidanges vésicales, bien comme le sondage intermittent associé ou non á une médication anti-cholinergique ou un alpha-stimulant, sont des moyens thérapeutiques disponibles, révélés efficace, dans le contrôle des altérations vésico-sphinctériennes de ces malades.

Cette étude permet de prévoir la possibilité de diagnostiquer et interférer précocement dans les manifestations neuro-urologique de la PAF, tout en diminuant ses complications et en contribuant à un relatif confort des patients.