

O uso de antagonistas alfa-adrenérgicos para o manejo das desordens urológicas pediátricas.

Os achados clássicos conduzem à suposição de que os bloqueadores alfa-adrenérgicos melhorariam os sintomas dos pacientes, por uma combinação da diminuição do tônus muscular e da melhora da conformação da bexiga. Este trabalho abordou o uso da doxazosina em urologia pediátrica como um fármaco eficaz para as desordens deste sistema.

Fármaco em estudo:	doxazosina
Autoria:	Husmann, D.A. Use of sympathetic alpha antagonists in the management of pediatric urologic disorders . Current Opinion in Urology, 16:277–282. 2006.

RESUMO

INTRODUÇÃO

No sistema geniturinário, os receptores alfa-adrenérgicos estão posicionados predominantemente no corpo músculo detrusor da bexiga, e através de sua estimulação há contração muscular e aumento do tônus da bexiga. Os achados clássicos conduzem à suposição de que os bloqueadores alfa-adrenérgicos melhorariam os sintomas dos pacientes, por uma combinação da diminuição do tônus muscular e da melhora da conformação da bexiga. Para compreender o mecanismo da ação dos antagonistas alfa-adrenérgicos, deve-se estar ciente das alterações fisiopatológicas dos alfa-receptores. Em particular, a obstrução anatômica ou lesão neurológica, resultarão em alterações dos receptores alfa-adrenérgicos. Além das modificações nos alfa-receptores da bexiga, existem evidências de que a reorganização da regulação destes receptores no sistema nervoso central (SNC) também ocorra. As alterações na atividade do alfa-receptor no músculo detrusor e no SNC resultam na responsividade alfa-adrenérgica aumentada à estimulação neural e estão diretamente correlacionadas com a diminuição da conformidade do músculo detrusor com sua instabilidade.

O uso dos antagonistas alfa-adrenérgicos para anular disfunções

Disfunção urinária secundária possui incidência relatada de aproximadamente 20% nas crianças com idade entre 4 e 6 anos. Classicamente, esta desordem está associada com sintomas de urgência urinária, frequência urinária, e manobras posturais. O tratamento atual para esta disfunção é controlar todos os problemas subjacentes de constipação, utilizando ou não, em conjunto, medicamentos anticolinérgicos. Nos pacientes com incontinência contínua, os testes urodinâmicos são necessários. Se o esvaziamento ineficaz da bexiga for encontrado, o tratamento envolve o dobro de técnicas de esvaziamento, treinamento do "biofeedback" do esfíncter externo, cateterização intermitente, ou, nos casos mais recalcitrantes, a dilatação e a colocação de um dispositivo uretral de estimulação neural. O conceito de usar antagonistas alfa-adrenérgicos como a terapia preliminar para controlar a disfunção é multifatorial; estes diminuem a sensação ao vácuo, diminuem a resistência uretral, melhoram a conformidade da bexiga e inibem a instabilidade da mesma.

Em uma tentativa de determinar se os antagonistas alfa-adrenérgicos poderiam ser usados como uma modalidade de tratamento para esta disfunção urinária, pesquisadores executaram um estudo placebo-controlado e duplo-cego. Este trabalho não mostrou nenhuma diferença entre o antagonista alfa-adrenérgico doxazosina e o placebo, a respeito da melhoria na taxa do fluxo urinário, diminuição da urina residual, no aumento na capacidade da bexiga ou na diminuição no número de episódios incontinentes. Apesar da falta de dados para documentar uma resposta clínica

positiva, os autores anotaram achados subjetivos significativos de que a doxazosina pode ter um efeito benéfico. Especificamente, observaram uma melhora significativa nos sintomas de disfunção incontinente ($P < 0,02$).

Embora estes achados experimentais não mostrassem um benefício significativo da terapia com o antagonista alfa-adrenérgico sobre o placebo, foi documentado um benefício significativo com o agente alfa-adrenérgico (obtido pela avaliação dos parentes e dos pacientes tratados).

Antagonistas alfa-adrenérgicos e suas dosagens em crianças

A doxazosina tem sua dose inicial em 0,5 mg/dia, chegando ao máximo em 4 mg/dia. A tansulosina é iniciada na dose de 0,2 mg/dia, e tem sua dose máxima em 0,8 mg/dia (a segurança e eficácia deste fármaco não foram estudadas em crianças).

Outro agente alfa-antagonista, a terazosina é iniciada na dose diária de 0,5 mg, e esta é aumentada gradativamente até chegar em 5 mg/dia. A segurança e eficácia deste agente ainda não foram estabelecidas em crianças.

Como a segurança e eficácia da tansulosina e da terazosina não foram, ainda, estabelecidas nas crianças, o autor restringe suas prescrições ao alfa-antagonista doxazosina. Este medicamento é melhor tolerado se administrado pela noite. Isto reduzirá extremamente os sintomas de hipotensão ortostática e astenia, que podem ser observados com a ingestão matinal destes fármacos.

CONCLUSÕES

O uso de antagonistas alfa-adrenérgicos na urologia pediátrica está, ainda, restrito à infância. Desde sua aplicação por Austin e colaboradores, sua aplicabilidade clínica vem alargando-se para incluir bexigas neurogênicas, hiper-reflexicas, no tratamento da sintomatologia crônica do trato urinário inferior, na facilitação da passagem espontânea de cálculos ureterais e, possivelmente, seu uso como terapia adjunta na ureterite idiopática.

EXEMPLIFICAÇÃO DE FÓRMULA

1.

Doxazosina mesilato - sachet

Doxazosina mesilato.....	0,5 mg
Excipiente qsp.....	1 sachet

Mande.....sachets.

Posologia: 1 dose de 0,5 mg ao dia ou critério médico.

Nota: a segurança e eficácia em crianças não estão estabelecidas.

A formulação contida neste artigo é apresentada como exemplificação, podendo ser modificada a critério médico.

Leitura Sugerida

Birder L, Apodaca G, De Groat W, Kanai A. Adrenergic- and capsaicinevoked nitric oxide release from urothelium and afferent nerves in urinary bladder. *Am J Physiol* 1998; 275:226–F228.

Danuser H, Thor K. Inhibition of central sympathetic and somatic outflow to the lower urinary tract of the cat by the alpha1-adrenergic receptor antagonist prazosin. *J Urol* 1995; 153:1308–1311.

Moore C, Levendusky M, Longhurst P. Relationship of mass of obstructed rat bladders and responsiveness to adrenergic stimulation. *J Urol* 2002; 168:1621–1623.

Somogyi G, Tanowitz M, de Groat W. Prejunctional facilitatory alpha 1-adrenoceptors in the rat urinary bladder. *Br J Pharmacol* 1995; 114: 1710–1715.

Swierzewski S, Gormley E, Belville W, et al. The effect of terazosin on bladder function in the spinal cord injured patient. *J Urol* 1994; 151:951–954.

Yamamoto T, Ghosh R, De Groat W, Somogyi G. Facilitation of transmitter release in the urinary bladders of neonatal and adult rats via alpha1-adrenoceptors. *Eur J Pharmacol* 2001; 41:31–35.

Yoshimura N, Sasa M, Ohno Y, et al. Contraction of urinary bladder by central norepinephrine originating in the locus coeruleus. *J Urol* 1988; 139:423–426.

Artigo Técnico Urologia é parte integrante do **SAP®**, produto exclusivo da Racine Consultores Ltda.