

Urologia
Fundamental

CAPÍTULO
2

Anatomia e
Fisiologia da Micção

Cristiano Mendes Gomes
Marcelo Hisano

INTRODUÇÃO

A bexiga funciona como reservatório para armazenamento e eliminação periódica da urina. Para que essas funções ocorram adequadamente, é necessário que a musculatura lisa vesical (detrusor) relaxe e haja aumento coordenado do tônus esfíncteriano uretral durante a fase de enchimento da bexiga – e o oposto durante a micção. A coordenação das atividades da bexiga e do esfíncter uretral envolve complexa interação entre os sistemas nervosos central e periférico e os fatores regulatórios locais, e é mediada por vários neurotransmissores. As propriedades miogênicas e viscoelásticas da bexiga e da uretra também são muito importantes para manutenção da função adequada de reservatório da bexiga. A seguir, descreveremos aspectos fundamentais da anatomia e fisiologia vesicoesfíncterianas. O leitor interessado em detalhes mais aprofundados pode se referir à bibliografia recomendada no final do capítulo.

ANATOMIA

A bexiga é um órgão muscular oco, revestido internamente por epitélio transicional denominado urotélio. Externamente ao urotélio encontram-se a lâmina própria e as camadas muscular lisa e adventícia. Lâmina própria é uma camada bem desenvolvida, ricamente vascularizada, formada basicamente de tecido conectivo com abundância de fibras elásticas. A camada muscular própria da bexiga (músculo detrusor) é constituída por fibras musculares lisas que formam feixes sem orientação definida, ramificam-se e reúnem-se livremente, mudando de orientação e de profundidade na parede da bexiga e entrelaçando-se com outros feixes. Esse arranjo sob a forma de malha complexa, sem formar camadas distintas, permite que o detrusor possa contrair-se harmonicamente, comprimindo a urina em direção à uretra proximal durante a micção. O detrusor pode ser dividido em duas porções com base nas diferenças regionais de sua inervação simpática: 1) a porção localizada acima dos orifícios ureterais, denominada corpo vesical, que compreende sua maior parte e 2) a base, que incorpora o trígono e o colo vesical.

Feixes musculares do detrusor são formados por células musculares lisas que se organizam em fascículos separados uns dos outros, de forma incompleta, por septos de interstício compostos por fibras elásticas e

colágenas e raros fibroblastos. Por sua vez, feixes detrusores são revestidos por fibras elásticas e colágenas, vasos sanguíneos e terminações nervosas. Acredita-se que a presença de fibras elásticas e colágenas revestindo os feixes musculares talvez seja responsável pela manutenção da arquitetura da parede vesical e por suas propriedades viscoelásticas, permitindo seu enchimento sem elevação da pressão vesical. Em nível celular, cada célula muscular lisa é separada das outras por fibras colágenas.

INERVAÇÃO DA BEXIGA

O funcionamento da bexiga é coordenado em diferentes níveis do sistema nervoso central (SNC), localizados na medula, na ponte e nos centros superiores por meio de influências neurológicas excitatórias e inibitórias que se dirigem aos órgãos do trato urinário inferior (TUI – bexiga, aparelho esfíncteriano e uretra) e da aferência sensitiva desses órgãos. Periféricamente, o TUI é inervado por três tipos de fibras: parassimpáticas, simpáticas e somáticas.

Inervação vesical parassimpática origina-se de neurônios localizados na coluna intermediolateral dos segmentos S2 a S4 da medula, sendo conduzida através de fibras pré-ganglionares pelo nervo pélvico até os gânglios no plexo pélvico. Este localiza-se lateralmente ao reto e dá origem às fibras parassimpáticas pós-ganglionares, que se dirigem à bexiga. Algumas fibras pré-ganglionares passam pelo plexo pélvico diretamente e fazem sinapse com gânglios localizados na parede vesical.

Inervação eferente simpática origina-se de núcleos da coluna intermediolateral da substância cinzenta da T10 a L2 (segmento tóraco-lombar da medula) e direciona-se através da cadeia simpática ao plexo hipogástrico superior (pré-aórtico). A subdivisão caudal desse plexo forma o nervo hipogástrico, que contém os eferentes pós-ganglionares simpáticos para a bexiga e a uretra.

Inervação da musculatura estriada do esfíncter uretral é predominantemente somática. Origina-se no núcleo de Onuf, localizado no corno anterior de um ou mais segmentos da medula espinhal sacral (S2-S4). Fibras somatomotoras originadas desse núcleo inervam o esfíncter uretral através dos nervos pudendos, sem conexão com gânglios periféricos. Há evidências de que o esfíncter uretral também receba influência simpática e parassimpática a partir de ramos dos nervos hipogás-

trico e pélvico. Vias aferentes partindo de receptores localizados na bexiga e na uretra são responsáveis pela transmissão de informações vindas dos referidos órgãos ao SNC. Dirigem-se ao plexo pélvico, de onde partem para a medula, através dos nervos pélvico, hipogástrico e pudendo. Na medula, fazem sinapse com neurônios localizados no corno dorsal.

Nervos aferentes são identificados na musculatura detrusora e na lâmina própria. Abaixo do urotélio os aferentes formam um plexo mais denso no trígono e menos na cúpula vesical, cujos terminais chegam às partes basais do urotélio,

A atividade dos centros medulares é controlada por centros superiores através de tratos descendentes cefaloespinhais. A micção é coordenada em nível do tronco encefálico, especificamente na substância pontino-mesencefálica, denominado centro pontino da micção (CPM), que é a via final comum para motoneurônios da bexiga, localizados na medula espinhal (Figura 1). Em circunstâncias normais, a micção depende de um reflexo espino-bulbo-espinal liberado pelo CPM, que recebe influências, na maior parte inibitórias, do córtex cerebral, do cerebelo, dos gânglios da base, do tálamo e do hipotálamo (influências suprapontinas).

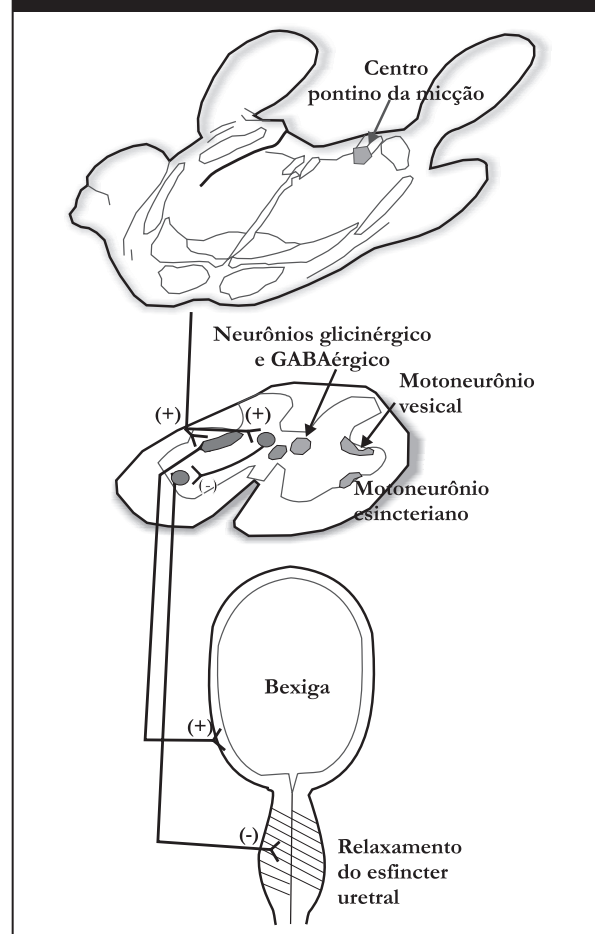
FISIOLOGIA

Contração vesical

Como a maior parte das funções do trato urinário inferior relaciona-se com contração ou relaxamento de sua musculatura lisa, é importante rever o mecanismo pelo qual isso ocorre. Várias etapas do metabolismo celular relacionam-se com geração de força na musculatura lisa do TUI. Potencialmente, cada uma delas pode ser alterada em diferentes condições patológicas e contribuir para causar anormalidades contráteis da bexiga. Da mesma forma, todas são alvos potenciais de tratamento farmacológico. A seguir, uma breve descrição sobre os componentes celulares e os mecanismos envolvidos no processo de excitação-contração das células musculares lisas.

Células musculares lisas têm formato de fuso com 5 a 50 µm de largura e até 0,5 mm de comprimento e três tipos de filamentos em seu citoplasma: espessos (miosina), finos (actina) e intermediários (vimentina

Figura 1 – Centro pontino da micção, centro medular sacral e inervação vesical.



e desmina). A função dos filamentos intermediários parece estar relacionada à formação do citoesqueleto. Actina e miosina, por outro lado, têm sua função bem-estudada e constituem a base estrutural que permite a geração de força pelas células musculares lisas. Um filamento de miosina é composto de múltiplas moléculas de miosina, cada qual contendo duas cadeias polipeptídicas de 200 KDa, chamadas cadeias pesadas. Numa de suas extremidades (cabeça), cada uma das cadeias pesadas tem duas cadeias menores de polipeptídeos (cadeias leves) de 20 KDa e 17 KDa. Assim, cada molécula de miosina tem duas cabeças e uma cauda, que por sua vez é responsável pela habilidade da miosina de se arranjar em filamentos espessos, enquanto na cabeça residem os sítios para ligação de ATP e actina e atividade enzimática. Filamentos de actina são compostos de múltiplos monômeros de actina

arranjados na forma de uma cadeia de dupla hélice. A geração de força na célula muscular lisa se faz pela interação entre os filamentos de actina e miosina, que formam pontes entre si e, quando ativados, deslizam de maneira a causar contração celular.

A seguir, descreveremos algumas etapas do metabolismo celular durante a contração vesical:

A contração da musculatura lisa vesical, assim como a de outros músculos lisos, é iniciada pela elevação da concentração intracitoplasmática de cálcio (Ca^{2+}) no citoplasma da célula muscular. Vários estudos mostram que Ca^{2+} livre liga-se ao calmodulin e o complexo formado ativa a quinase da cadeia leve de miosina, que cataliza a fosforilação da cadeia leve de miosina, causando alterações conformacionais da molécula de miosina provocando contração da fibra muscular e gerando força.

Ca^{2+} citoplasmático origina-se principalmente de um reservatório intracelular, o retículo sarcoplasmático (RS). Ele é armazenado no RS através de uma bomba de cálcio ATP-dependente, que transporta Ca^{2+} contra o gradiente de sua concentração. Mensageiros intracelulares são responsáveis pela liberação do Ca^{2+} para o citoplasma através de canais específicos de Ca^{2+} . Assim, acetilcolina liberada na terminação nervosa parassimpática atua sobre receptores muscarínicos da musculatura lisa vesical, provocando liberação de um mensageiro intracelular (inositol-trifosfato [IP3]), que sinaliza ao RS para que libere seus estoques de Ca^{2+} . Por sua vez, aumento na concentração intracelular de Ca^{2+} determina liberação ainda maior desse elemento a partir do RS. Outros neurotransmissores liberados nas terminações nervosas da eferência parassimpática sobre o TUI podem afetar a concentração intracitoplasmática de Ca^{2+} por esse ou por outros mecanismos e promover ou potencializar a contração vesical. Entre eles, destaca-se o ATP.

Declínio na concentração intracitoplasmática de Ca^{2+} induz ao relaxamento da fibra muscular, principalmente pelo retorno ativo do Ca^{2+} ao RS.

O sistema nervoso parassimpático atua principalmente por meio da liberação de acetilcolina, que estimula os receptores muscarínicos da parede vesical, promovendo sua contração. Em condições normais, tal contração ocorre apenas durante a micção; durante a fase de enchimento, a estimulação parassimpática permanece inibida. Na bexiga, há pelo menos cinco subtipos de receptores muscarínicos, M1–M5. Na

humana, predominam os subtipos M2 e M3 e os receptores M3 parecem ser responsáveis pela contração vesical. Portanto, medicamentos que estimulam esses receptores seriam mais eficazes em promover contração vesical. Em contrapartida, os que bloqueiam tais receptores seriam mais eficientes em reduzir a hiperatividade detrusora.

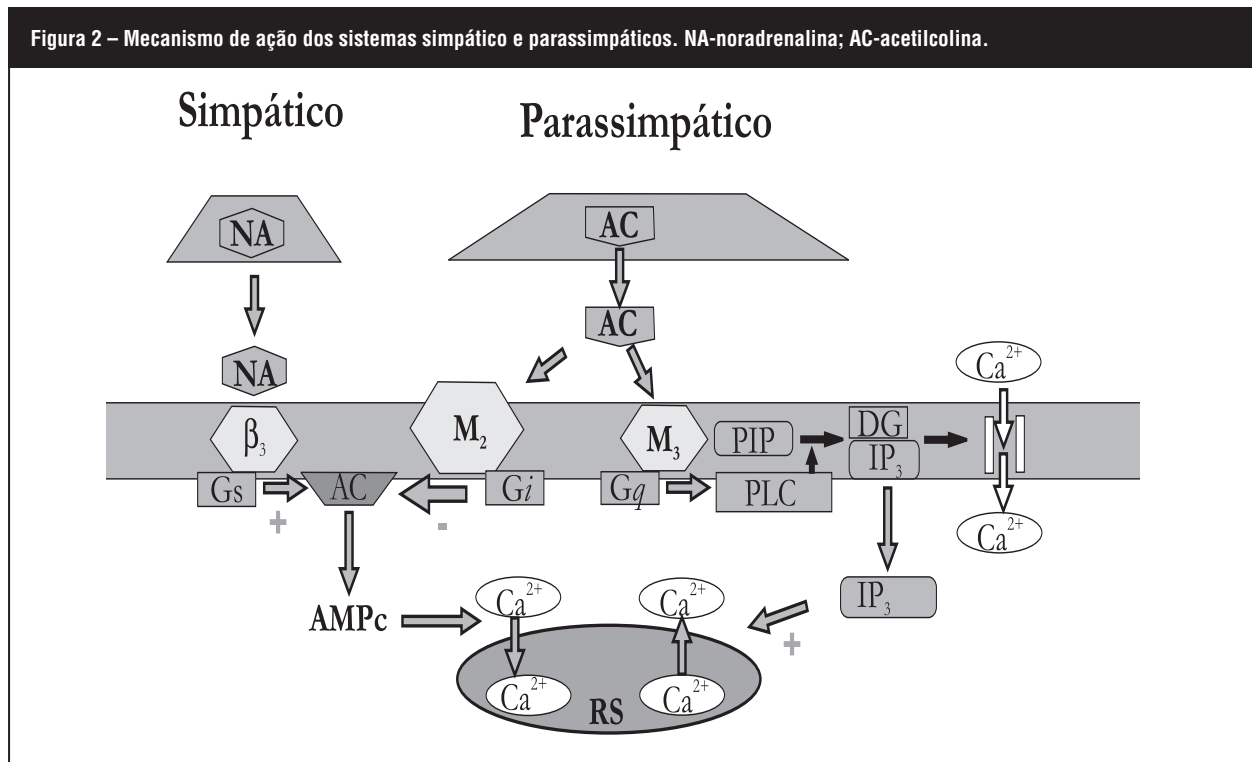
Receptores M2 parecem atuar bloqueando o sistema nervoso simpático, dessa forma, liberando o parassimpático para promover contração vesical. Assim, bloqueio dos receptores M2 também pode diminuir a contratilidade vesical, e medicamentos que atuam em receptores M2 ou M3 podem apresentar boa eficiência na inibição vesical. Além da acetilcolina, outros neurotransmissores estão envolvidos na inervação parassimpática sobre o TUI. São os neurotransmissores não adrenérgicos e não colinérgicos (NANC), dentre os quais se destacam os purinérgicos e, mais especificamente, o ATP. Atuando sobre receptores P2X e P2Y, ATP pode facilitar a contração ou o relaxamento da bexiga. Contração detrusora normal parece depender quase exclusivamente da estimulação colinérgica, ao contrário de alguns mamíferos em que a contração NANC tem importância significativa em condições normais. Entretanto, em condições patológicas, a importância da estimulação NANC parece aumentar significativamente.

O sistema nervoso simpático exerce sua influência sobre o TUI por meio de estimulação adrenérgica, atuando principalmente na liberação de noradrenalina em receptores do corpo vesical, da base vesical, da próstata e da uretra. No corpo vesical, a influência simpática é inibitória, facilitando o relaxamento vesical durante seu enchimento. Tal ação acontece por meio de receptores β_2 e β_3 . Estes são os mais importantes e sua estimulação aumenta os níveis citoplasmáticos de AMPc, determinando sequestro de Ca^{2+} ao retículo sarcoplasmático, diminuindo a excitabilidade da célula (Figura 2).

Outros neurotransmissores potenciais foram identificados em gânglios e em nervos do TUI, mas suas funções fisiológicas ainda não são bem conhecidas. Entre eles, destacam-se neuropeptídeo Y, encefalinas, somatostatina, polipeptídeo intestinal vasoativo e galanina.

Urotélio também exerce função nas fases de armazenamento e de micção. Em resposta ao estiramento, ele libera ATP local, que ativa terminações nervosas suburoteliais, agindo em receptores P2X_{2/3}. Estudos

Figura 2 – Mecanismo de ação dos sistemas simpático e parassimpáticos. NA-noradrenalina; AC-acetilcolina.



experimentais mostraram que receptores $P2X_3$ estão envolvidos na regulação fisiológica das vias aferentes que controlam os reflexos de volume na bexiga, sendo considerados receptores de volume. Outras substâncias, como óxido nítrico e capsaicina (através de receptores vaniloides VR1) e taquicininas (através de receptores NK1) e prostanoides podem exercer funções inibidoras ou estimuladoras da ativação vesical. Dessa forma, o urotélio também tem função mecanorreceptora na regulação vesical (Figura 3).

Recentemente, estudos enfatizaram a importância das células intersticiais e dos neurônios periféricos (gânglios nervosos vesicais), constituindo o plexo miovesical em analogia ao plexo mioentérico, com possível função de iniciar a contração e propagá-la. O funcionamento vesical pode ser modular e cada módulo se une para formar um órgão esférico, semelhante aos gomos de uma bola de futebol. Dessa forma, as unidades básicas de funcionamento vesical seriam esses módulos, que podem se contrair de maneira independente ou coordenada de acordo com as circunstâncias. Na hiperatividade detrusora existiria uma atividade anormal e coordenada dos módulos, enquanto uma atividade excessivamente localizada e sem coordenação provocaria distorções na parede

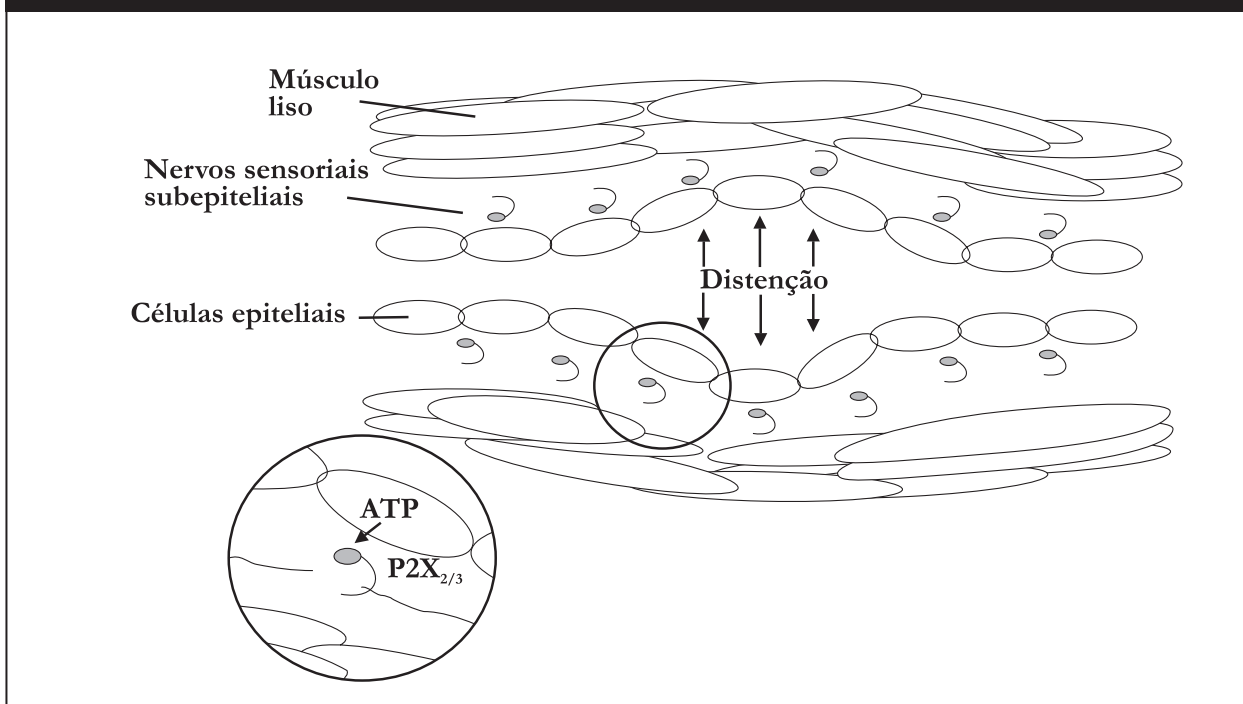
vesical, aumentando a sensação vesical que pode ser responsável pela urgência. A micção se daria pela ativação coordenada de todos os módulos.

De acordo com a interpretação anterior, o plexo miovesical auxilia também na percepção da repleção vesical de duas maneiras: 1) através de nervos que expressam transmissores típicos de nervos sensitivos e correm próximos às células intersticiais e 2) pela ação da acetilcolina. Estudos experimentais mostraram que a resposta à acetilcolina em segmentos isolados de bexiga é afetada pelo volume vesical. Com baixo volume, a atividade vesical é mínima, enquanto volumes elevados acompanham-se de atividade fásica mais pronunciada. Falha no funcionamento do plexo miovesical provocaria contração detrusora ineficiente, com resíduo miccional. Tal fato poderia explicar por que a contratilidade vesical fica frequentemente comprometida em pacientes idosos, nos quais o fenômeno de denervação vesical é comum.

Controle esfinteriano

Esfíncteres liso e estriado recebem inervação por fibras simpáticas e parassimpáticas. Entre elas, somente a simpática parece ser importante funcionalmente

Figura 3 – Mecanismo de ação da teoria mecanorreceptora do urotélio.



para a continência. Na base vesical predominam os receptores α , em especial $\alpha 1$. Sua estimulação promove contração do colo vesical, aumentando a resistência a esse nível, bem como na uretra prostática. Por outro lado, seu bloqueio tende a relaxar tais componentes, resultando em diminuição de resistência ao fluxo urinário. Em situações patológicas, como nos casos de obstrução infravesical, parece haver aumento da expressão de receptores α no corpo vesical e sua estimulação poderia ser responsável pelos sintomas de enchimento apresentados por boa parte dos pacientes. Esse pode ser um dos mecanismos de ação dos alfabloqueadores para diminuição dos sintomas desses pacientes. Esfíncter estriado tem eferência somática vinda do pudendo, que permite seu controle voluntário.

Relaxamento esfínteriano durante a micção é um processo complexo e não totalmente conhecido. Recentemente, estudos mostraram a importância de um mecanismo NANC mediado pelo óxido nítrico, que parece ser importante neurotransmissor envolvido no relaxamento.

Além dos receptores eferentes, é relevante mencionar a transmissão aferente vesical. Em condições normais ela é feita por fibras mielinizadas de condução rápida, denominadas $A\delta$, que respondem à

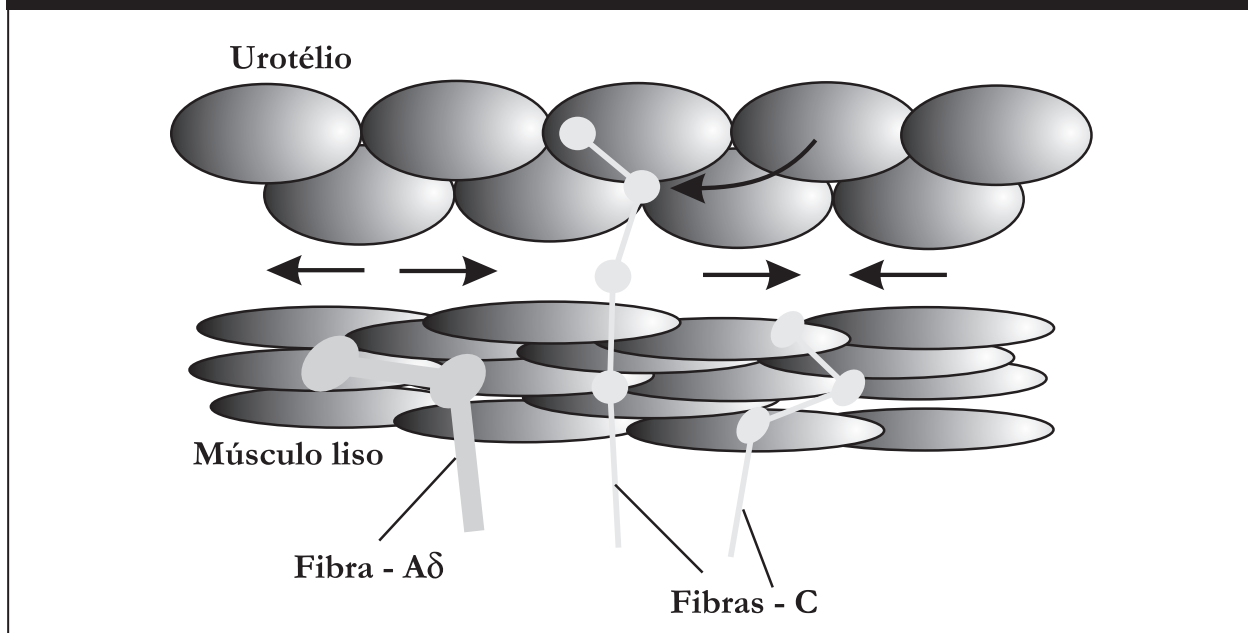
distensão vesical fisiológica. Fibras não mielinizadas (tipo C) respondem aos estímulos nociceptivos do urotélio e do detrusor (Figura 4). Podem também responder a alterações químicas da composição da urina, liberando neuroquininas de terminações nervosas centrais e periféricas.

Nervos aferentes que apresentam óxido nítrico como neurotransmissor também foram descritos. Inibição de sua atividade parece provocar aumento da atividade vesical. Assim, acredita-se que seu papel seja de regular o nível de sensibilidade da bexiga para sinalização aos centros principais da sensação de enchimento vesical.

Prostanoides também são liberados pelas terminações nervosas do TUI após alguns estímulos, como distensão vesical e estimulação do nervo pélvico, e provocam contração de fibras detrusoras isoladas em humanos, mas relaxamento de fibras lisas uretrais. Como esse efeito é lento, sua função parece relacionar-se com modulação local da neurotransmissão aferente e eferente. Inibidores da síntese de prostanoïdes também podem aliviar sintomas irritativos vesicais e melhorar a continência.

Resumidamente, pode-se descrever o ciclo miccional normal da seguinte forma:

Figura 4 – Aferência vesical: fibras A δ respondem à distensão vesical; fibras C respondem a estímulos nosceceptivos.



1) Enchimento: distensão da bexiga induz ativação progressiva dos nervos aferentes vesicais. Essa ativação é acompanhada pela inibição reflexa da bexiga através do nervo hipogástrico e simultânea estimulação do esfíncter externo via nervo pudendo. O CPM é continuamente monitorado sobre as condições de enchimento vesical, mantendo sua influência inibitória sobre o centro medular sacral, que inerva a bexiga, e liberando progressivamente a ativação do esfíncter externo;

2) Esvaziamento: após alcançar um nível crítico de enchimento vesical e sendo a micção desejada naquele momento, o CPM interrompe a inibição sobre o centro sacral da micção (parassimpático), que ativa a contração vesical através do nervo pélvico. Ao mesmo tempo, a influência inibitória sobre a bexiga, feita pelo sistema simpático através do nervo hipogástrico, é interrompida e ocorre simultânea inibição da ativação somática do esfíncter, relaxando o aparelho esfíncteriano e garantindo a coordenação da micção. Pode-se descrever o ciclo miccional normal como simples processo de liga-desliga, em que, num primeiro momento, ocorre inibição dos reflexos da micção (inibição vesical por meio da estimulação simpática e inibição da estimulação parassimpática) e ativação dos reflexos de enchimento vesical (estimulação esfíncteriana pudenda). Esse mecanismo é alternado para ativação dos reflexos da micção (esti-

mulação vesical parassimpática) e inibição dos reflexos de enchimento (inibição da ativação esfíncteriana) e as duas fases alternam-se seguidamente.

LEITURA RECOMENDADA

1. Andersson KE, Arner A. Urinary bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev.* 2004;84(3):935-86.
2. Andersson KE. Treatment-resistant detrusor overactivity-underlying pharmacology and potential mechanisms. *Int J Clin Pract Suppl.* 2006;(151):8-16.
3. Drake MJ. The integrative physiology of the bladder. *Ann R Coll Surg Engl.* 2007;89(6):580-5.
4. Francis K. Physiology and management of bladder and bowel continence following spinal cord injury. *Ostomy Wound Manage.* 2007;53(12):18-27.
5. Hanna-Mitchell AT, Birder LA. New insights into the pharmacology of the bladder. *Curr Opin Urol.* 2008;18(4):347-52.
6. Anderson KE, Hedlund P. Pharmacologic perspective on the physiology of the lower urinary tract. *Urology.* 2002;60(Suppl 5A):13-20.
7. Blok BFM. Central pathways controlling micturition and urinary continence. *Urology.* 2002;59(Suppl 5A):13-7.
8. Yoshimura N, Chancellor MB. Physiology and pharmacology of the bladder and urethra. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peter CA, editors. *Campbell-Walsh Urology.* 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2007.
9. Lagou M, Gillespie JI, Hedlund P, Harvey IJ, Andersson KE, Drake MJ. Bladder volume alters cholinergic responses of the isolates whole rat bladder. *J Urol.* 2006;175:771-6.
10. Andersson KE, Wein AJ. Pharmacology of the lower urinary tract: Basis for current and future treatments of urinary incontinence. *Pharmacol Rev.* 2004;56:581-631.