

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

TRATAMENTO DA SÍNDROME DA BEXIGA HIPERATIVA NEUROGÊNICA FEMININA NA DOENÇA DE PARKINSON ATRAVÉS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCUTÂNEA DO NERVO TIBIAL POSTERIOR

TATIANE GOMES DE ARAUJO

Porto Alegre

2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

TRATAMENTO DA SÍNDROME DA BEXIGA HIPERATIVA NEUROGÊNICA FEMININA NA DOENÇA DE PARKINSON ATRAVÉS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCUTÂNEA DO NERVO TIBIAL POSTERIOR

TATIANE GOMES DE ARAUJO

Orientador: Prof. Dr. José Geraldo Lopes Ramos

Coorientador: Prof. Dr. Carlos Roberto de Mello Rieder

Tese apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Medicina: Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas.

Porto Alegre

2017

“Se eu pudesse escolher viver tudo de novo, escolheria viver minha própria vida.”

(Valdemar Sperotto Ferrão - “Dema”)

Dedicatória

A todos aqueles que acreditam que através da educação podemos mudar o mundo...

Ao meu amor, Roberto Eggers, que acredita em mim...

As pessoas com Doença de Parkinson que acreditam na “vida”...

Agradecimentos

A Universidade Federal do Rio Grande do Sul, instituição de ensino pública que me acompanha desde 2011, quando ingressei no Mestrado Acadêmico e após em 2014 no Doutorado, ambos no Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas (PPGCM) da Faculdade de Medicina. Toda minha admiração e agradecimento a instituição e aos profissionais que a fazem no seu dia-a-dia em especial a Secretaria e Professores do PPGCM.

Ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre, hospital universitário referência em pesquisa e assistência em nosso estado e país. Especialmente aos profissionais que atuam nas Zona 8 do Ambulatório, Centro de Pesquisa Clínica (CPC), Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG) e Engenharia Biomédica, agradeço a parceria, atenção e disponibilidade em todos os momentos para comigo e com as pacientes.

Ao Hospital Materno Infantil Presidente Vargas, a Secretaria Municipal de Saúde e a Prefeitura Municipal de Porto Alegre, instituições nas quais tenho vínculo funcional, por terem autorizado uma pequena parcela da minha carga horária semanal por 3 anos para a realização de atividades do Doutorado.

Aos engenheiros, Paulo Sérgio Stefanini e Danton Mello, por terem desenvolvido e cedido o equipamento de estimulação utilizado nesta pesquisa. Agradeço a confiança depositada, a ajuda na manutenção dos equipamentos e as palavras de incentivo com a pesquisa e com as pacientes.

A ginecologista Adriana Prato Schmidt, colega e amiga, fonte de inspiração profissional e pessoal. Obrigada especialmente por ter me indicado ao professor José Geraldo Lopes Ramos como aluna de Doutorado. Nossa parceria é anterior as fronteiras da UFRGS/HCPA e seguirá com certeza por muitos anos de trabalho e de vida.

Ao professor Carlos Roberto de Mello Rieder, professor orientador do Mestrado e coorientador do Doutorado, referência em pesquisa sobre a Doença de Parkinson nacional e internacional. Obrigada pelo exemplo de professor, pesquisador na Doença de Parkinson, sempre disposto e empolgado em tudo que faz.

Ao professor José Geraldo Lopes Ramos, professor orientador dessa tese, pela calma, paciência, delicadeza em conduzir as orientações. Por ter aceitado ser meu orientador, sem ao menos me conhecer previamente. Pelas inúmeras trocas de conhecimentos, e-mails e mensagens que possibilitaram a construção desse trabalho. Minha admiração sem fim pelo professor e pessoa que és.

As pacientes com Doença de Parkinson que participaram desta pesquisa, sem vocês nenhuma linha dessa tese teria sido escrita. Aos seus familiares por toda a dedicação, para com suas mães e esposas, merecem o meu mais profundo respeito e admiração. Esse trabalho é de vocês e para vocês que convivem com uma doença tão incapacitante e sempre tem um sorriso no rosto, um abraço apertado, palavras de carinho e de incentivo e, sobretudo, muita força de vontade...

Aos meus amigos, sem citar nomes pois são muitos, de longe e de perto, da época da faculdade e da residência, do trabalho e aos que conheci por obra do destino, só tenho a agradecer por acreditarem em mim, me incentivarem, estarem comigo em todos os momentos, já que existe vida fora da tese.... Obrigada, obrigada, obrigada... A minha vida tem mais graça e beleza por que vocês existem...

A minha família, meus irmãos Júnior e Camila, meu pai Adão, e minha mãe Zelma que sempre sonhou que seus filhos seriam “doutores” e desde sempre me incentivou a estudar e me ensinou que é através do estudo e do trabalho que podemos realizar os nossos sonhos e conquistar nossos objetivos. Sei de todo o orgulho que vocês sentem por eu ter sido a primeira da família a concluir o Mestrado e agora o Doutorado. Amo muito vocês e devo a vocês tudo o que sou e o que tenho....

Ao meu amor, Roberto Eggers, a família que eu pude escolher... Muito obrigada pelo apoio e incentivo em todos os momentos, por ter me dado força para não desistir quando eu pensei em jogar tudo para o alto, mas não fiz porque você estava ali junto comigo e me disse que não ia adiantar e que se eu jogasse tudo para o alto, eu mesma que teria que juntar tudo de novo... Me perdoe por todos os momentos que deixei de estar contigo por causa da tese. Obrigada por existir na minha vida, sem você nada teria sentido...

Por fim, agradeço a Deus, que tem planos para a gente que não podemos sequer imaginar, que nos dá vontade e nos impulsiona a tentar ser melhor e a seguir em frente, que nos faz passar por provações para o nosso aprendizado e que põe pessoas em nosso caminho para que possamos ajudá-las e assim nos ajudar também...

RESUMO

Base teórica: Disfunções do trato urinário inferior são sintomas não motores comuns na Doença de Parkinson (DP) e incluem a Síndrome da Bexiga Hiperativa Neurogênica (SBHN), caracterizada pela urgência miccional, com ou sem urge-incontinência, acompanhada de aumento da frequência urinária e noctúria. A estimulação do nervo tibial posterior (ENTP) é uma das modalidades de tratamento disponíveis para o tratamento da SBHN.

Objetivo: Determinar e comparar os efeitos do tratamento com ENTP em pacientes com DP e sintomas de SBHN e a manutenção dos resultados em 1 e 3 meses após o término do tratamento.

Métodos: Ensaio-clínico, duplo-cego, randomizado, controlado e comparado com placebo. A pesquisa foi realizada com mulheres com DP e sintomas de SBHN no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Para o tratamento com ENTP domiciliar por 12 semanas as pacientes foram divididas em dois grupos: grupo ENTP e grupo ENTP sham/placebo. A avaliação da resposta pré e pós-tratamento foi realizada através de formulário específico, questionários de avaliação da incontinência urinária e qualidade de vida (OAB-V8 e KHQ) e de um diário miccional (DM) de 24 horas. Após, o fim do tratamento foi feito seguimento dos resultados para avaliação da melhora subjetiva em 30 e 90 dias.

Resultados: O grupo ENTP apresentou uma diminuição da noctúria, número de episódios de urgência miccional e urge-incontinência, número de uso de proteções para incontinência, pontuação OAB-V8 e em sete domínios do KHQ ($p < 0,001$). Embora, o grupo controle também tenha apresentado melhora dos sintomas, o grupo ENTP apresentou uma melhora superior no final do tratamento nas medidas do DM, OAB-V8 e na maioria dos domínios do KHQ. A ENTP foi considerada um tratamento efetivo para SBHN em 93,3%, enquanto 33,3% dos tratados com placebo também melhoraram ($p = 0,002$). No seguimento de 30 e 90 dias, 53,3% e 33,31%, respectivamente, do grupo ENTP relataram que mantinham-se melhores dos sintomas da SBHN.

Conclusão: a ENTP foi um tratamento efetivo para as pacientes com DP e SBHN. Nossa hipótese de superioridade clínica do grupo ENTP foi confirmada e a melhora subjetiva foi considerada positiva, mesmo que parcialmente em 30 e 90 dias após fim do tratamento.

Palavras chave: Doença de Parkinson, Síndrome da Bexiga Hiperativa Neurogênica, Estimulação da Nervo Tibial Posterior, Urgência Miccional, Urgeincontinência, Noctúria, Polaciúria.

ABSTRACT

Background: Lower urinary tract dysfunctions are common non-motor symptoms in Parkinson's disease (PD) and include Neurogenic Overactive Bladder Syndrome (NOBS), characterized by urinary urgency, with or without urge incontinence, accompanied by increased urinary frequency and nocturia. Posterior Tibial Nerve Stimulation (PTNS) is one of the treatment modalities available for the treatment of NOBS.

Objective: To determine and compare the effects of PTNS treatment in patients with PD and NOBS symptoms and to maintain long-term results (1 and 3 months).

Methods: Controlled, randomized, double-blind and compared with placebo clinical trial. The research was carried out with women with PD and symptoms of NOBS at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre. For treatment with PTNS at 12 weeks, patients were divided into two groups: PTNS group and PTNS sham/placebo group. The evaluation of the pre- and post-treatment response was through a specific form, questionnaires to evaluate incontinence and quality of life (OAB-V8 and KHQ), and a voiding diary. After the end of the treatment, the results were followed up to evaluate the subjective improvement in 30 and 90 days.

Results: The PTNS group presented a decreased nighttime urinary frequency, number of urgency and urinary incontinence episodes, number of incontinence protection, OAB-V8 and 7 domains of KHQ ($p < 0.001$). Although the control group also showed improvement of the symptoms, the ENTTP group presented a superior improvement at the end of the treatment in DM, OAB-V8 and most KHQ domains. PTNS was considered an effective treatment for OAB in 93.3%, while 33.3% of those treated with placebo was considered a responder ($p = 0.002$). After 30 and 90 days, 53.3% and 33.31%, respectively, of the ENTTP group reported that they maintained better SBHN symptoms.

Conclusion: PTNS was an effective treatment for patients with PD and NOBS. Our hypothesis of clinical superiority of the ENTTP group was confirmed and the subjec-

tive improvement was considered positive, even if partially at 30 and 90 days after the end of the treatment.

Key words: Parkinson's Disease, Neurogenic Overactive Bladder Syndrome, Posterior Tibial Nerve Stimulation, Urgence Urinary, Urge incontinence, Nocturia, Polaciuria.

LISTA DE FIGURAS

Lista de Figuras da Revisão de Literatura

- Figura 1 - Critérios Diagnósticos do Banco de Cérebro de Londres para a Doença de Parkinson
- Figura 2 - Estimulação Percutânea do Nervo Tibial Posterior
- Figura 3 - Estimulação Transcutânea do Nervo Tibial Posterior
- Figura 4 - Marco Conceitual da Doença de Parkinson e Estimulação do Nervo Tibial Posterior

Lista de Figuras do Artigo em Inglês

- Figure 1 - CONSORT Diagram

LISTA DE TABELAS

Lista de Tabelas da Revisão de Literatura

Tabela 1 -	Estratégias para localizar e selecionar as informações
Tabela 2 -	Escala de Estágio de Incapacidade de Hoehn e Yahr
Tabela 3 -	Níveis de Controle Central da Micção - SNC
Tabela 4 -	Circuitos Neurológicos da Micção
Tabela 5 -	Níveis de Controle Periféricos da Micção - SNP
Tabela 6 -	Sintomas de DTUI na DP
Tabela 7 -	Exames Complementares
Tabela 8-	Pesquisas sobre ENTP na DP

Lista de Tabelas do Artigo em Inglês

Table 1.	Baseline Characteristics of patients
Table 2.	Urinary Symptoms of Voiding Diary before treatment (baseline) and after treatment (90 days).
Table 3.	OAB-V8 and KHQ before treatment (baseline) and after treatment (90 days).

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVC=	Acidente Vascular Cerebral
AMS=	Atrofia de Múltiplos Sistemas
CAPES=	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CPC=	Centro de Pesquisa Clínica
CPM=	Centro Pontino da Micção
CONSORT=	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CVI=	<i>Cateterismo Vesical Intermitente</i>
DBS=	Abreviatura em inglês para Estimulação Cerebral Profunda
DM=	Diário Miccional
DP=	Doença de Parkinson
DTUI=	Disfunções do Trato Urinário Inferior
EM=	Esclerose Múltipla
EMT=	Estimulação Magnética Transcraniana
ENTP=	Estimulação do Nervo Tibial Posterior
EPNTP=	Estimulação Percutânea do Nervo Tibial Posterior
ETNTP=	Estimulação Transcutânea do Nervo Tibial Posterior
GPPG=	Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação
HCPA=	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
ICIQ - SF=	<i>International Consultation on Incontinence Questionnaire - Short Form</i>

ICS=	<i>International Continence Society</i>
LILACS=	Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde
KHQ=	<i>King's Health Questionnaire</i>
NS=	Neuromodulação Sacral
NTP=	Nervo Tibial Posterior
OAB - V8=	<i>Overactive Bladder Score - Version 8</i>
PPGCM=	Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas
SciELO=	<i>Scientific Electronic Library Online</i>
SNC=	Sistema Nervoso Central
SNP=	Sistema Nervoso Periférico
SNPA=	Sistema Nervoso Periférico Autônomo
SNPS=	Sistema Nervoso Periférico Somático
SBH=	Síndrome da Bexiga Hiperativa
SBHN=	Síndrome da Bexiga Hiperativa Neurogênica
TENS=	<i>Transcutaneous electrical nerve stimulation</i>
TUI=	Trato Urinário Inferior

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	17
REVISÃO DA LITERATURA.....	18
MARCO CONCEITUAL.....	48
JUSTIFICATIVAS.....	49
HIPÓTESES.....	50
OBJETIVOS.....	51
ARTIGO EM INGLÊS.....	60
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	84
PERSPECTIVAS FUTURAS.....	85
ANEXOS E APÊNDICES.....	86

INTRODUÇÃO

Transtorno neurológico progressivo devido à degeneração de neurônios dopaminérgicos na substância nigra e ao desenvolvimento de corpos de Lewy, a Doença de Parkinson (DP) é reconhecida, principalmente, pela tríade parkinsoniana: tremor, rigidez e bradicinesia, somando-se a eles as alterações do equilíbrio postural. No entanto, disfunções do trato urinário inferior (DTUI) são sintomas não motores comuns na DP [1-6], dentre elas a Síndrome da Bexiga Hiperativa (SBH) a qual destaca-se pelo grande impacto na qualidade de vida dessa população [1-6].

A SBH não é considerada uma doença pela Sociedade Internacional de Continência, mas sim como uma síndrome clínica caracterizada pela presença de urgência miccional, frequentemente associada a aumento da frequência e noctúria, acompanhada ou não de incontinência urinária, na ausência de fatores metabólicos, infecciosos ou locais. Por sua origem em alterações neurológicas decorrentes da DP, os sintomas urinários nesta população são denominados de SBH Neurogênica (SBHN) [7].

O tratamento inicial dos pacientes com DP que apresentam SBHN é conservador e inclui entre outras opções terapêuticas a Estimulação do Nervo Tibial Posterior (ENTP) [8-19], que tem como objetivo a neuromodulação dos nervos que controlam o assoalho pélvico e especificamente a função da bexiga para o tratamento de disfunção miccional. Os efeitos são decorrentes do estabelecimento de mecanismos inibitórios, com normalização do equilíbrio entre os neurotransmissores adrenérgicos e colinérgicos [9,12].

Este estudo se propõe a avaliar e comparar os efeitos do tratamento da SBHN em pacientes mulheres com DP utilizando a ENTP transcutânea, no pós-tratamento imediato e no seguimento após o término (*follow-up* de 1 e 3 meses).

REVISÃO DA LITERATURA

1- Estratégias para localizar e selecionar as informações

A presente revisão de literatura está direcionada aos aspectos relacionados às DTUI na DP, especialmente a SBHN em termos de conceitos, definições, fisiopatologia, etiologia, prevalência, abordagem e tratamento; buscando fundamentar nossa pesquisa sobre a ENTP, um dos tratamentos disponíveis para a SBHN na DP.

A estratégia de busca desta revisão envolveu a busca sistemática de artigos científicos nas bases de dados LILACS, SciELO, PubMed e banco de teses da CAPES, no período de 1960 a 2017. Foram realizadas buscas através das palavras-chaves (MeSH terms): 1) Parkinson Disease, 2) Neurogenic Overactive Bladder, 3) Posterior Tibial Nerve Stimulation, e suas combinações. Em seguida realizou-se o cruzamento das palavras-chave: 1) Parkinson Disease AND Neurogenic Overactive Bladder, 2) Parkinson Disease AND Posterior Tibial Nerve Stimulation, 3) Neurogenic Overactive Bladder AND Posterior Tibial Nerve Stimulation, 4) Parkinson Disease AND Neurogenic Overactive Bladder AND Posterior Tibial Nerve Stimulation.

A Tabela 1 resume a estratégia de busca realizada. Após avaliação crítica da força de evidência científica, foram incluídas as publicações de maior força e relevância para este estudo.

Tabela 1 - Estratégias para localizar e selecionar as informações				
	CAPES	PUBMED	SCIELO	LILACS
Parkinson Disease= PD	612.747	92.132	660	1.412
Neurogenic Overactive Bladder= NOB	6.425	861	10	16
Tibial Nerve Stimulation= TNS	21.884	3.448	10	66
PD+NOB	556	16	0	0
PD+TNS	1.064	23	0	3
NOB+TNS	492	30	0	0
PD+NOB+TNS	81	7	0	0

Fonte: Elaborada pela própria autora desta tese.

2- Considerações Preliminares sobre a Doença de Parkinson (DP) e Disfunções do Trato Urinário Inferior (DTUI)

Desordem neurológica, progressiva e degenerativa devido à perda de neurônios dopaminérgicos na via nigro-estriatal e pela presença de inclusões intraneuronais de corpos de Lewy [1,2], a DP tem prevalência estimada em 20 por 100.000 pessoas/ano, com idade média de início aos 55 anos, leve predominância do sexo masculino e distribuição universal. A causa da doença ainda não plenamente definida, aparenta ser multifatorial, com a participação ambiental e genética [3,20] e além disso, não tem cura.

A redução dos níveis normais de dopamina resulta nos clássicos sintomas cardinais da doença: bradicinesia, rigidez, tremor de repouso e instabilidade postural [21]. Embora reconhecida por suas manifestações motoras a DP é uma das doenças neurológicas que mais comumente levam a disfunção miccional,

Há um reconhecimento crescente da importância dos aspectos não motores da doença para os pacientes [2]. As disfunções urinárias são as mais comuns das manifestações autonômicas na DP [2,22,23]. Estudos demonstraram que a DTUI está diretamente relacionada à baixa qualidade de vida, institucionalização precoce e gastos com saúde [2,24,25].

Os critérios para o diagnóstico da DP do Banco de Cérebro de Londres (Figura 1), e a maioria das ferramentas para avaliação de sintomas resultantes como a Escala de Estágio de Incapacidade de Hoehn e Yahr (Tabela 2), têm-se centrado principalmente nas características motoras da DP (tremor, rigidez e bradicinesia) [26,27]. O reconhecimento da importância dos sintomas não-motores é ilustrado por sua incorporação em escalas mais recentemente desenvolvidas, como o projeto SCOPA em 2004 e o questionário de triagem não-motor em 2005 [28,29], sendo a disfunção urinária um destes sintomas não-motores [2].

É particularmente importante observar que, ao contrário das perturbações motoras, a DTUI é, por vezes, não responsiva ao tratamento com Levodopa, sugerindo que elas ocorrem através de mecanismos complexos [30]. Isto porque patologicamente a DP não se limita à degeneração de neurônios dopaminérgicos na substância nigra, envolve outros locais do cérebro e outros sistemas de neurotransmissores que o sistema dopaminérgico. Por esta razão, terapia adicional é

necessária para melhorar a qualidade de vida dos pacientes [3]. Muitas regiões do cérebro foram estudadas em relação aos achados não-motores da DP. O córtex frontal, gânglios basais, tálamo e giro cingulado anterior participam no desenvolvimento da DTUI [31]. Fowler et al. sugerem que a severidade da disfunção da bexiga está associada com a degeneração no núcleo caudado dos gânglios da base [1].

Figura 1 - Critérios Diagnósticos do Banco de Cérebro de Londres para a Doença de Parkinson

Critérios Diagnósticos do Banco de Cérebro de Londres para a Doença de Parkinson	
I)	<i>Diagnóstico da síndrome parkinsoniana</i> <i>Bradicinesia associada a pelo menos um dos seguintes:</i> a. rigidez; b. tremor de repouso de 4-6Hz; c. instabilidade postural não causada por alteração visual, vestibular, cerebelar ou disfunção proprioceptiva.
II)	<i>Critérios de exclusão</i> a. história de isquemias cerebrais recorrentes ou evolução em escada das características parkinsonianas; b. traumas encefálicos de repetição; c. história de encefalite definida; d. crises oculógiras; e. tratamento com neurolépticos no início dos sintomas; f. remissão sustentada; g. mais de um familiar afetado; h. sintomas estritamente unilaterais por mais de três anos; i. paralisia supranuclear do olhar; j. sinais cerebelares; k. disautonomia grave precoce; l. demência precoce com distúrbios de memória, linguagem e praxias; m. sinal de Babinski; n. tumor cerebral ou hidrocefalia em estudo de imagem; o. exposição à tetra-hidropteridina (MPTP); p. resposta negativa à levodopa, a despeito de altas doses, na ausência de má-absorção.
III)	<i>Critérios de suporte prospectivos</i> <i>Três ou mais dos seguintes para o diagnóstico:</i> a. Início unilateral, acometimento assimétrico; b. Presença de tremor de repouso; c. Doença progressiva; d. Assimetria persistente afetando principalmente o lado de início da doença; e. Resposta excelente à levodopa (melhora de 70 a 100%); f. Resposta à levodopa por cinco anos ou mais; g. Discinesia induzida pela terapia com levodopa; h. Evolução clínica de dez anos ou mais.

Fonte: Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. A clinico-pathological study of 100 cases. *JNPP* 1992;55:182-84.

Tabela 2- Escala de Estágio de Incapacidade de Hoehn e Yahr

Estágio I	Manifestações unilaterais da DP, incluindo as principais características: tremor, rigidez e bradicinesia.
Estágio II	Manifestações bilaterais acima mencionadas, possíveis anormalidades da fala, postura fletida e marcha anormal.
Estágio III	Agravamento bilateral das manifestações da DP, somadas aos distúrbios de equilíbrio.
Estágio IV	Agravamento dos estágios anteriores; neste estágio os pacientes são incapazes de viver de forma independente.
Estágio V	Pacientes necessitam do auxílio de cadeira de rodas, ou estão confinados ao leito.

Fonte: Elaborada pela própria autora desta tese.

3- Prevalência das Disfunções do Trato Urinário Inferior (DTUI) na Doença de Parkinson (DP)

A prevalência das DTUI relatada em estudos com pessoas com DP varia entre 27% a 85%, significativamente mais comum na DP que em controles saudáveis [1-5]. A maioria dos pacientes tem início das DTUI após o aparecimento dos sintomas motores.

As DTUI são usualmente classificadas como de armazenamento (irritativas), esvaziamento (obstrutivas) e mistas [5]. Sintomas de armazenamento incluem noctúria, aumento da frequência e urgência miccional com ou sem incontinência urinária. Esses sintomas sugerem hiperatividade detrusora e predominam na DP (28% a 86%). Dentre eles, noctúria é o sintoma mais relatado (57% a 86%) [5,6,25,32,33], seguido pelo aumento de frequência urinária (32% a 71%), urgência miccional (32% a 68%) e urge incontinência (21% a 40%) [5,6,32,34]. Sintomas de esvaziamento incluem a hesitação, sensação de esvaziamento incompleto, fluxo lento e diminuído, esforço para urinar e podem resultar da hipoatividade da bexiga ou de uma obstrução no trato urinário inferior (TUI). Embora menos comum que os sintomas de armazenamento, os sintomas de esvaziamento também ocorrem em pacientes com DP (1,5% a 38%). Hesitação e esvaziamento incompleto afetam entre 1% a 38% e 8% a 28% dos pacientes com DP, respectivamente [5]. Outros pacientes com DP podem apresentar um misto de sintomas irri-

tativos (sintomas de bexiga hiperativa, por exemplo, urgência, frequência, incontinência de urgência) e sintomas obstrutivos (sintomas de micção obstruída, por exemplo, hesitação, falta de fluxo, gotejamento) [4].

No entanto, essa ampla variação de prevalência relatada para as DTUI na DP pode ser resultado da inclusão de diferentes populações e dos métodos utilizados para verificar a presença das DTUI. Muitos destes estudos podem ter superestimado essa prevalência e tem sido difícil de determinar em que extensão a DP contribui para as DTUI [1-5].

Alguns estudos foram publicados antes de ser reconhecido o diagnóstico de Atrofia de Múltiplos Sistemas (AMS) e a inclusão de pacientes com outras formas de “parkinsonismos”, tais como parkinsonismo vascular cerebral, o que pode ter levado a outro viés [2]. Queixas urológicas na AMS tendem a se apresentar antes da maioria das manifestações motoras, enquanto as DTUI na DP está principalmente presente após o início da bradicinesia, tremor de repouso e rigidez [35, 36].

Além disso, muitos desses estudos não utilizaram questionários validados. Em pacientes com DP diagnosticados de acordo com critérios aceitos, a prevalência de sintomas urinários foi de 27% [6] a 39% [32] usando questionários validados e superior a 40% quando utilizando questionários não validados [2]. Os pacientes com DP relataram sintomas urinários significativamente maiores do que controles saudáveis [8,25,32]. Quando comparado com um grupo controle, o risco relativo de sintomas urinários na DP é duas vezes maior [37].

Correlações foram demonstradas entre as DTUI em pacientes com DP e incapacidade neurológica e [6] estágio da doença, [25] ambos sugerindo uma relação entre a degeneração dopaminérgica e as DTUI. Entretanto, não há consenso sobre a associação de disfunção urinária com outras variáveis da doença, tais como estágio ou tempo de diagnóstico da DP. Alguns estudos têm mostrado uma correlação entre essas variáveis e grau de DTUI [6,37], enquanto outros não [4,38]. Em alguns casos os sintomas urinários nessa população podem ser o resultado de processos de doenças coexistentes, tais como infecção urinária, diabetes ou hipertrofia prostática benigna. No entanto, a disfunção urinária na DP não é explicada apenas por obstrução do fluxo vesical. Estudos têm voltado suas preocupações em relação a coexistência com doenças da próstata em homens com

DP estudando unicamente pacientes do sexo feminino [2,38], como foi feito em nosso estudo.

4- Fisiopatologia das Disfunções do Trato Urinário Inferior (DTUI) na Doença de Parkinson (DP)

O processo de controle vesical é altamente complexo e para a correta execução de suas funções é necessária a integridade das diversas estruturas envolvidas no controle da micção: musculatura lisa vesical e uretral, musculatura estriada uretral: esfíncter estriado, inervação autonômica simpática e parassimpática da bexiga e inervação do esfíncter (somática) em nível central e periférico, centros sacral e pontino da micção e áreas corticais relacionadas à micção, localizadas principalmente no córtex frontal [5, 10,39]. Portanto, não é surpreendente que a DP, e seus danos resultantes em múltiplas áreas de ambos os sistemas, levem às DTUI [2,5,40].

2.4.1 Fisiologia da Micção

A micção requer a capacidade de armazenar e esvaziar a urina no momento apropriado envolvendo funções antagônicas da bexiga e da uretra. O ato miccional é controlado e coordenado por quase todos os níveis do sistema nervoso central (SNC) e periférico (SNP): funções suprapontina e pontina, conexões espinhais entre a ponte a a coluna vertebral, e nervos periféricos, envolvendo múltiplos neurotransmissores. [5,9, 39,41,42]. As Tabelas 3, 4 e 5 demonstram os níveis de controle e circuitos da micção.

Tabela 3 - Níveis de Controle Central da Micção - SNC

Nível	Principais representantes	Função
Córtex-Frontal	Lobo Frontal	Responsável pelo controle voluntário da micção. Inibe os reflexos de contração do músculo detrusor na fase de enchimento vesical.

Tabela 3 - Níveis de Controle Central da Micção - SNC

Ponte e Mesencéfalo	Substância Reticular Ponte Mesencefálica	Responsável pela coordenação entre os vários níveis de controle; organiza os estímulos aferentes e eferentes do trato urinário durante o enchimento vesical, inibindo centro sacral da micção e permitindo a acomodação do detrusor.
Núcleos da Base	Corpo estriado, globo pálido, núcleo subtalâmico e substância nigra.	Atuam inibindo as contrações do músculo detrusor, influenciando o processo de esvaziamento vesical
Sistema Límbico	Hipocampo, amígdala, giro unguilado	Influencia o funcionamento do trato urinário, principalmente em situações de estresse.
Cerebelo	-	Atua na coordenação dos vários músculos abdominais envolvidos na postura e no equilíbrio durante a micção.
Centro Sacral	S2 - S4	Transmissão de todos os estímulos sensoriais aferentes do TUI e é o arco reflexo entre o músculo detrusor e o esfíncter externo da uretra.

Fonte: Elaborada pela própria autora desta tese.

Tabela 4 - Circuitos Neurológicos da Micção

Alças	Circuito	Função
Alça I	Cefálico= córtex-tronco cerebral	Controle voluntário da micção
Alça II	Cefaloespinal= tronco cerebral-medula sacral	Contração do músculo detrusor até o total esvaziamento vesical.
Alça III	Espinal= Centro medular sacral-detrusor-esfíncter externo da uretra	Permite a sincronia entre a contração do músculo detrusor e relaxamento uretras, e vice-versa.
Alça IV	Córtex-cerebral e centro sacral da micção	Controle voluntário da musculatura estriada do esfíncter uretral.

Fonte: Elaborada pela própria autora desta tese.

Tabela 5 - Níveis de Controle Periféricos da Micção - SNP

Sistema Nervoso Periférico	Inervação Espinal	Nervos Periféricos	Neurotransmissor	Órgão Alvo	Funções	
					Armazenamento	Esvaziamento
SNA Simpático	T10 - T12	Hipogástrico	Noradrenalina	Uretra Bexiga	Contração Relaxamento	-

Tabela 5 - Níveis de Controle Periféricos da Micção - SNP

Sistema Nervoso Periférico	Inervação Espinhal	Nervos Periféricos	Neurotransmissor	Órgão Alvo	Funções	
					Armazenamento	Esvaziamento
SNA Parasimpático	S2 - S4	Pélvico	Acetilcolina	Uretra Bexiga	-	Relaxamento Contração
SN Somático	S2 - S4	Pudendo	-	Esfíncter Externo da Uretra	Tônus+contração	Relaxamento

Fonte: Elaborada pela própria autora desta tese.

A transmissão colinérgica pós-ganglionar parasimpática através do nervo pélvico é o principal mecanismo excitador causador de contrações do detrusor. Por outro lado, a transmissão noradrenérgica simpática pós-ganglionar através do nervo hipogástrico ativa receptores inibitórios beta 3 na bexiga e receptores excitatórios alfa 1 na uretra, resultando em relaxamento da bexiga e contração da uretra. O armazenamento de urina é ainda reforçado pelo músculo estriado do esfíncter uretral, que é inervado por ramos somáticos do nervo pudendo [39,41,42].

Durante a fase de enchimento a distensão da bexiga provoca um estímulo aferente vesical periférico. Isso estimula as fibras dos nervos simpáticos beta 3 da bexiga e alfa 1 da uretra e as fibras do nervo pudendo do esfíncter externo da uretra. Essas respostas reflexas ocorrem no nível da coluna vertebral e resultam em relaxamento da bexiga e contração do esfíncter. Durante a fase de enchimento (armazenamento), os eferentes parasimpáticos à bexiga são suprimidos por centros corticais superiores. Quando a bexiga está “cheia”, um estímulo aferente central do nervo pélvico ativa reflexos espinobulboespinhais através do Centro Pontino da Micção (CPM). O sistema parasimpático é ativado na bexiga e no músculo liso uretral e o simpático e pudendo são inibidos, resultando em relaxamento do esfíncter uretral externo e contração da bexiga. O volume de urina na bexiga no qual a transmissão neural passa do armazenamento ao reflexo de micção é controlado por centros corticais superiores, permitindo o controle voluntário da micção [5,41,42].

2.4.2 Fisiopatologia da Micção na Doença de Parkinson (DP)

A DP é caracterizada pela destruição dos neurônios dopaminérgicos da substância nigra e que tem como consequência a redução drástica dos níveis de dopamina no corpo estriado dos pacientes; os neurônios dopaminérgicos inervam as principais estruturas dos gânglios da base, assim como os alvos das suas projeções. Na micção os gânglios da base parecem ter como efeito a inibição [1-4].

No entanto, Corpos de Lewy (principal característica patológica da DP) foram encontrados na maioria das estruturas corticais e subcorticais responsáveis pelo controle da micção no SNC na pós-morte de DP, incluindo, substância reticular ponte-mesenfálica, gânglios basais, tálamo, córtex insular, córtex cingulado anterior, amígdala e córtex pré-frontal [5, 43].

A dopamina e seus receptores D1 e D2 atuam como neuromoduladores do controle e no funcionamento do TUI, em nível central e/ou periférico. Estudos realizados em modelos animais com DP sugerem que a ativação dos receptores D1 inibem tonicamente o reflexo da micção e que a ativação dos receptores D2 está envolvida na facilitação do reflexo da micção. A teoria mais aceita é que a hiperatividade vesical na DP resulta da incapacidade em estimular os receptores D1, pois os gânglios basais inibem o reflexo da micção na situação “normal” via receptores D1, e a diminuição de células na substância nigra na DP, resulta em perda desta inibição D1-mediada e, conseqüentemente, na hiperatividade do detrusor [2].

As lesões dos gânglios basais na DP interferem na função do CPM que envia projeções descendentes excitatórias para os neurônios pré-ganglionares parassimpáticos da coluna vertebral que inervam a bexiga, bem como interneurônios inibitórios que regulam o núcleo de Onuf, a origem da inervação para os músculos estriados do esfíncter uretral. O CPM também recebe aferentes a partir tanto da coluna lombossacral que reagem a distensão da bexiga, bem como o córtex pré-frontal, que regula a aceitabilidade somática de micção [5]. Quando dado o sinal, o CPM pode remover a inibição de núcleo de Onuf e iniciar a micção. Com a DP, uma redução na dopamina nigroestriatal, leva a diminuição de estimulação do receptor D1 conduzindo a uma desconexão parcial ou total do controle miccional reflexo e voluntário, resultando nas contrações vesicais não inibidas, a base para a SBHN [1,2, 44-46].

Além disso, alterações no córtex frontal que é considerado o maior responsável pelo controle da micção voluntária também são comuns na DP. Estudos com imagem funcional em indivíduos saudáveis mostrou que o córtex pré-frontal é ativado durante o enchimento da bexiga. O córtex frontal desempenha um papel importante no planejamento, na supressão da resposta e na regulação do comportamento social apropriado. O córtex pré-frontal tem projeções para o córtex cingulado anterior, hipotálamo e substância cinzenta periaquedutal. A insula e o córtex cingulado anterior estão implicados na sensação de plenitude da bexiga e a coativação desses centros durante a excitação da bexiga foi observada em quase todos os estudos em indivíduos saudáveis [5, 47].

Em relação ao SNP (SNA Simpático, SNA Parassimpático e Sistema Nervoso Somático) vários sintomas não motores da DP foram associados a presença de corpos de Lewy periféricos, entretanto, raramente eles foram identificados no trato geniturinário [5]. Vander Horst et al. identificaram acumulações de alfa-sinucleína, principal componente dos corpos de Lewy, na via colateral lateral do corno dorsal da medula sacral. Eles postularam que a alfa-sinucleína nesta região pode contribuir para prejudicar a micção devido à interrupção dos estímulos dos nervos aferentes das vísceras pélvicas [48].

5- Abordagem Clínica

5.1 História e Exame Físico

O acompanhamento rotineiro das pessoas com DP deve incluir a revisão das DTUI.

A avaliação das DTUI na DP começa com uma história clínica completa focada no estabelecimento de sintomas de armazenamento (irritativos) e esvaziamento (obstrutivos) presentes [5, 7]. Os pacientes com DP são frequentemente mais idosos e susceptíveis às DTUI não relacionados à DP, portanto a história clínica deve incluir a revisão de todos os sistemas [5, 49].

A Tabela 6 destaca os sintomas que devem ser observados nos pacientes com DP. A avaliação completa de um urologista ou neurologista/geriatra com interesse especializado em DTUI pode ser necessária para identificar e tratar comor-

idades importantes (por exemplo, incontinência urinária de esforço ou patologia da próstata) que podem estar contribuindo para os sintomas do paciente [5].

Tabela 6 - Sintomas de DTUI na DP		
Fase da micção	Sintomas	Queixas
Armazenamento	Frequência Urinária	A micção ocorre com mais frequência durante o dia do que anteriormente;
	Urgência	Desejo repentino de urinar que é difícil de adiar;
	Hiperatividade do detrusor	Urgência com ou sem incontinência, geralmente com frequência e noctúria.
	Noctúria	Interrupção do sono devido à necessidade de urinar de uma ou mais vezes;
	Incontinência Urinária	Perda involuntária de urina;
	Incontinência de Esforço	Queixa de perda involuntária de urina com esforço físico;
	Incontinência de Urgência	Queixa de perda involuntária de urina após urgência;
Esvaziamento	Enurese Noturna	Perda involuntária de urina durante a noite.
	Hesitação	Atraso para iniciar a micção;
	Fluxo lento	Fluxo urinário é mais lento do que o normal;
	Fluxo intermitente	Fluxo de urina para e começa;
	Esforço para urinar	Esforço intenso para urinar (por exemplo, por esforço abdominal ou manobra de Valsalva);
	Sensação de esvaziamento Incompleto	Bexiga não se fica vazia após a micção;
	Escape pós-miccional	Passagem involuntária adicional de urina após a conclusão da micção;
Outros	Micção depende de posição	Tem que adotar posições específicas para poder urinar espontaneamente;
	Retenção urinária	Incapacidade de urinar apesar do esforço persistente.
	Hematúria	45 anos ou mais e têm: hematúria visível inexplicável sem infecção do TUI, hematúria visível que persiste ou se repete após um tratamento bem sucedido da ITU; com 60 anos ou mais e com hematúria não visível inexplicada e disúria ou contagem de células brancas levantadas num Teste de sangue.
	Infecção Recorrente	Três ou mais infecções em 6 meses;
	Anormalidade da próstata	Próstata ampliada ou anormal.

Fonte: Elaborada pela própria autora desta tese.

Outras comorbidades, tais como acidente vascular cerebral (AVC), diabetes, constipação, dor pélvica crônica, cirurgias pélvicas anteriores, ou tumores

pélvicos devem ser pesquisados. Medicamentos atuais, especificamente diuréticos, também devem ser avaliados [1].

5.2- Exames Complementares

A Tabela 7 demonstra os principais exames que podem ser solicitados pelos clínicos e pesquisadores para as DTUI na DP. Entretanto, a praticidade e validade dos diários e questionários de sintomas urinários não foram estudados em pacientes com DP com bradicinesia e comprometimento cognitivo. Atualmente não há um questionário validado disponível para abordar as DTUI especificamente para pessoas com DP [5].

Tabela 7 - Exames Complementares	
Tipo	Descrição
Exame de Urina	A urina deve ser obtida para avaliar a hematúria como um possível sinal de malignidade, bem como ITU, que deve ser tratada, se presente [7].
Diário Miccional	Diretrizes internacionais recomendam que os pacientes preencham um diário miccional com frequência de 1 a 3 dias. Os diários podem confirmar e quantificar o número de micções, volumes de urina, número de episódios de incontinência, número de episódios de urgência e noctúria [5,7]. Comparando-se o Diário Miccional pré e pós-tratamento pode fornecer uma medida para avaliar a eficácia do tratamento em pacientes com DP [7].
Teste do Absorvente	Os pacientes são convidados a trazer os absorventes que eles usaram em 24 horas e colocá-los em um saco plástico (para minimizar as perdas por evaporação) e também para trazer um absorvente seco. O peso do seco é subtraído do peso do absorvente molhado para quantificar a quantidade de perda de urina. Deve-se notar que uma contagem de absorventes é uma medida fraca da gravidade da incontinência urinária [7].
Questionários	Para pacientes que não conseguem fornecer informações precisas sobre a ingestão e micção, um questionário validado é aconselhado. Geralmente os questionários utilizados incluem Escore Internacional de Sintomas da Próstata e o Escore de Sintomas do TUI [7]. Ambos apresentam várias perguntas em relação aos sintomas de armazenamento e esvaziamento e permitem uma medição subjetiva da gravidade e documentação da resposta à terapia [1].

Tabela 7 - Exames Complementares

Tipo	Descrição
Estudo Urodinâmico	A urodinâmica invasiva não é rotineiramente necessária, mas pode ser útil em casos complexos em que a natureza das DTUI permanece obscura ou em casos que não respondem às intervenções iniciais [5]. Estudos urodinâmicos podem obter medições objetivas das funções da bexiga e micção. Na fase de armazenamento confirmam uma alta prevalência de hiperatividade do detrusor na DP (36 a 81%) [5]. Hipoatividade do detrusor também é observada na DP, mas é menos comum, afetando 6-16% dos pacientes [5]. A capacidade e o volume da bexiga no primeiro desejo de urinar e para evitar a perda de urina são reduzidos na DP [20, 39]. Na fase de esvaziamento mostram fraqueza de detrusor em 66% da mulher e 40% dos homens com DP [5].

Fonte: Elaborada pela própria autora desta tese.

Em nosso estudo para dimensionar o impacto da qualidade de vida dos pacientes utilizamos KHG - *King's Health Questionnaire* (Anexo 1), o OAB-V8 - *Overactive Bladder Score - Version 8* (Anexo 2) e um DM - Diário Miccional (Anexo 3), descrito na Tabela 7 (acima) para avaliação dos resultados pré e pós-tratamento.

O KHQ foi desenvolvido por Kelleher et al (1997), até o ano de 2000 já havia sido validado em 7 idiomas e é classificado como “altamente recomendável” (Grau A) pela ICS (*International Continence Society*) para sua utilização nas pesquisas clínicas. Foi validado em português por Tamanini et al (2003). O questionário apresenta 32 itens distribuídos em 10 domínios e está disponível em 26 línguas. Uma mudança a partir de valores basais de 5 pontos (no total de 100) em qualquer domínio indica melhora clínica significativa [7].

O OAB-V8 validado para o português, trata-se de um questionário específico para SBH e foca a sintomatologia (severidade) da doença dos pacientes. Mede o impacto da SBH sobre a gravidade dos sintomas e qualidade de vida. Composto por oito questões OAB-V8, foi desenvolvido para reduzir a carga do entrevistado, mantendo a confiabilidade, validade e responsividade. Os valores variam de zero a 50, sendo que quanto maior a pontuação, pior a qualidade de vida. Valores superiores a 8, podem indicar uma possível SBH [7].

6- Tratamento das DTUI na DP

O tratamento de pacientes com DP que sofrem de DTUI deve se concentrar em minimizar a morbidade e aumentar a qualidade de vida, melhorando os sintomas e a capacidade de lidar com sintomas. A combinação da morbidade com bradicinesia e imobilidade e depressão/transtorno cognitivos secundários a DP tornam extremamente difícil projetar um tratamento eficaz, mesmo com cuidadores dedicados. O paciente deve ser motivado caso contrário a eficácia do tratamento é limitada. Dada as profundas limitações cognitiva, psicológicas e motoras, uma discussão honesta com o paciente sobre os resultados prováveis precisa ser realizado no início do tratamento [1].

6.1- Tratamento Conservador - Fisioterapia Pélvica

O tratamento conservador bem sucedido com modificações comportamentais pode melhorar profundamente a qualidade de vida em pacientes com DP e DTUI. Modificações comportamentais incluem a educação do paciente, o treinamento da bexiga, administração de fluidos e dieta, exercícios do assoalho pélvico com ou sem biofeedback. O treinamento vesical é defendido como a primeira linha de intervenção no manejo da incontinência urinária/bexiga hiperativa na população geral. Os pacientes podem ser ensinados a responder mais cedo aos impulsos miccionais quando apresentam volumes urinários menores para permitir tempo suficiente de chegar ao banheiro dada a sua mobilidade reduzida. Além disso, pode-se incluir dieta de certos alimentos ou bebidas (caféina) que são empiricamente reconhecidos por exacerbar os sintomas da SBH e estratégias de controle de líquidos para diminuir o consumo geral e regular os horários, de forma que a produção de urina ocorra em momentos de acesso mais fácil a um banheiro [1].

Os pacientes que não têm grande bradicinesia de esfíncter, mas sofrem de incontinência urinária de urgência, podem ser ensinados a contrair seu esfíncter através do biofeedback para detectar quando ocorre uma contração involuntária do detrusor anulando a contração e prevenindo a incontinência urinária através da contração de seu esfíncter [1].

A situação de vida, mobilidade, e destreza dos pacientes devem ser levados em conta nas estratégias de reeducação vesical. Os pacientes que apresen-

tam incontinência de urgência noturna devem ser orientados a ter um dispositivo para urinar (“pinico”) em vez de tentar deambular até o banheiro, dadas suas limitações motoras [1].

Um estudo piloto examinou a eficácia do treinamento da bexiga na DP [50]. Dezesete pacientes, a maioria homens (90%) foram submetidos a um protocolo de tratamento de 8 semanas com treino dos músculos do assoalho pélvico com biofeedback eletromiográfico e estratégias de controle da bexiga, incluindo a inibição da urgência miccional. Houve uma redução de 83,4% dos episódios de incontinência e 71% alcançaram pelo menos uma redução de 50% na incontinência urinária, com sete participantes conseguindo uma redução de 100%. Foram também observadas melhorias estatisticamente significativas, simultâneas na qualidade de vida, pontuação de sintomas e pontuações de incômodo. Deve-se notar que não houve um grupo controle e nenhum teste urodinâmico formal neste estudo. Existe um forte componente comportamental para a incontinência urinária e a inscrição em um estudo clínico em si pode tornar os sujeitos mais conscientes dos seus hábitos de micção, tornando os estudos sobre as DTUI suscetíveis ao efeito placebo significativo. Estudos controlados, com maior número de pacientes com DP são necessários nesta área [50].

6.2- Neuromodulação Elétrica

A) Histórico

O desenvolvimento da neuromodulação começou com a estimulação elétrica direta da bexiga no final da década de 1870. A partir daí, os pesquisadores passaram da estimulação do órgão alvo para a estimulação de determinados nervos periféricos e sacrais. No início dos anos 1980, Tanagho e Schmidt começaram a desenvolver um eletrodo sacral implantável que servisse de base ao conceito de neuromodulação sacral (NS) e ao dispositivo InterStim (Medtronic). No mesmo período, McGuire usou técnicas de acupuntura chinesa tradicional e descobriu que a estimulação elétrica do nervo tibial inibiu a hiperatividade da bexiga, proporcionando assim o conceito de ENTP. Tanto o NS como o ENTP foram aprovados pelos órgãos americanos (FDA) para uso no tratamento da SBH no final da

década de 1990 e posteriormente a NS foi aprovada para a retenção urinária não obstrutiva. A SBH neurogênica foi inicialmente excluída da aprovação porque pensava-se que um sistema neural intacto era necessário para a eficácia dos dispositivos. Entretanto, desde então, os pesquisadores extrapolaram o uso desses dispositivos para a população neurogênica em vários pequenos ensaios heterogêneos [51].

B) Fisiologia da Neuromodulação

O mecanismo exato de ação da neuromodulação não foi claramente esclarecido. No passado, pensava-se que a neuromodulação atuava pela estimulação muscular direta. No entanto, a corrente elétrica produzida pela neuromodulação está abaixo do limiar de ativação motora, portanto, essa teoria provavelmente é imprecisa. A hipótese dominante atualmente sugere que a neuromodulação funciona estimulando os nervos somáticos periféricos e no caso da ENTP o componente sensorial do nervo tibial é estimulado. A estimulação dos bloqueios do nervo aferente periférico compacta sinais aferentes viscerais anormais da bexiga e previne a hiperatividade ou retenção do reflexo da bexiga [51,52]. No entanto, os efeitos da neuromodulação não se limitam apenas aos reflexos da medula espinal. Estudos de ressonância magnética funcional demonstram mudanças na atividade cerebral no tronco encefálico e sistema límbico com neuromodulação sacral e estudos adicionais mostraram diferenças na atividade cerebral com neuromodulação aguda e crônica consistente com a aprendizagem sensório-motora [51,52].

C) Formas de neuromodulação

(1) Estimulação elétrica intracaviária vaginal ou anal

Estudos clínicos acerca da eletroestimulação para o tratamento da SBH são baseados em indivíduos saudáveis e geralmente de difícil interpretação pelo fato de não haver uma padronização quanto às características (forma, duração, frequência e intensidade do pulso) e à localização (endovaginal, anal ou perineal)

do estímulo, bem como quanto à duração do tratamento. Não encontramos estudos específicos para o tratamento da SBHN na DP com essa forma de neuromodulação [53].

(2) Estimulação Transcutânea Parassacral

Trata-se de uma corrente contínua que passa através de dois eletrodos de superfície colocados na região sacral do paciente. O mecanismo de ação se dá pelo fato do reflexo inibitório ser estimulado por impulsos elétricos de baixa frequência fazendo com que haja inibição do músculo detrusor [51].

A estimulação parassacral foi introduzida como uma alternativa para o tratamento da DTUI, sendo bem tolerada pelos pacientes entretanto, não foi demonstrada através de estudos específicos na DP, a sua eficácia na resposta clínica a curto e em longo prazo [51].

(3) Estimulação do Nervo Tibial Posterior - ENTP

Trata-se de uma forma de neuromodulação periférica, que envolve a estimulação intermitente aplicada ao nervo tibial posterior que objetiva a inibição reflexa do músculo detrusor, tendo como alvo a estimulação das fibras aferentes e eferentes do nervo pudendo. Considerada como a forma periférica de estimulação sacral, é a mais simples forma de neuromodulação, de fácil aplicação externa, gerando menos desconforto e normalmente é bem tolerada pelos pacientes [51-53].

a) Anatomia do Nervo Tibial Posterior

O nervo tibial posterior é acessado perto do maléolo medial, o que corresponde ao ponto 6 da acupuntura chinesa. A acupuntura nesta área foi descrita como eficaz para queixas oriundas da bexiga. O nervo tibial é misto, proveniente de uma ramificação do nervo isquiático, com suas raízes nervosas, originando-se em L4 e L5, S1 a S3, e apresentam inervações comuns às da bexiga, possibilitando desta maneira, inibição dos ramos aferentes S2-S4 suprimindo, por conseguinte, a atividade vesical [52].

b) Histórico da ENTP

A ENTP foi inicialmente proposta por McGuire et al. na década de 80 (1983). Eles utilizaram superfícies condutoras colocadas na pele perto do maléolo medial para tratar 22 pacientes com diferentes diagnósticos que variaram desde cistite até instabilidade de detrusor. Além disso, os resultados foram relatados através de medidas subjetivas, mas mesmo assim, o documento serviu para alertar que o tratamento com ENTP era promissor. Oito dos pacientes diagnosticados com instabilidade do detrusor melhoraram com o tratamento e foram relatados como "secos" pelos pesquisadores [51,52].

c) Fisiologia da ENTP

Atua por meio da ativação dos reflexos inibitórios pelos aferentes dos nervos pudendos. Dessa maneira, a atividade vesical fica inibida por meio da despolarização somática das fibras aferentes sacral e lombar, via nervo tibial posterior [11,54].

Sabe-se que a eletroestimulação deste nervo ativa reflexos inibitórios pelos aferentes dos nervos pudendos, onde ocorre ativação das fibras simpáticas nos gânglios pélvicos e no músculo detrusor. Também gera inibição central de eferentes motores para a bexiga e de aferentes pélvicos e pudendos provenientes da bexiga. Portanto, os efeitos são decorrentes do estabelecimento de mecanismos inibitórios, com normalização do equilíbrio entre os neurotransmissores adrenérgicos e colinérgicos [54]. Com esta eletroestimulação, a atividade vesical fica inibida por meio da despolarização somática das fibras aferentes sacral e lombar, via nervo tibial posterior. O nervo tibial posterior (nervo misto) projeta-se na mesma região sacral medular do centro sacral da micção. Esta é a mais provável área onde ocorra o efeito de neuromodulação terapêutica. Essa estimulação aferente provê uma inibição central pré-ganglionar do neurônio motor vesical pela via direta sacral [11].

d) Técnicas de aplicação da ENTP

O tratamento consiste em sessões em regime ambulatorial ou domiciliar. A aplicação do método consiste no uso de aparelhos de eletroestimulação de corrente bifásica, alternada, equilibrada e retangular [12], com uso de eletrodos, que podem ser de inserção (percutâneos) ou eletrodos superficiais (transcutâneos) (ver adiante), sendo que o eletrodo negativo fica no maléolo interno e o outro eletrodo fica aproximadamente 5 a 10 cm acima (região do ventre do músculo tibial posterior), ipsilateral [13].

Os parâmetros utilizados ainda não são padronizados; alguns estudos utilizam frequência de onda (f) variando de 10 [13] – 20Hz [15], com apenas um trabalho utilizando uma frequência de onda de 80Hz [8]. Atualmente preconiza-se o uso da frequência abaixo de 12 Hz, para que ocorra um estímulo do nervo pudendo, que pode inibir a musculatura detrusora e reduzir as contrações. Já a largura da onda (L), outro parâmetro utilizado, não tem variado muito nos estudos (de 200 a 250 microssegundos) [15,55], sendo encontrado apenas um experimento com uso de 400 microssegundos.

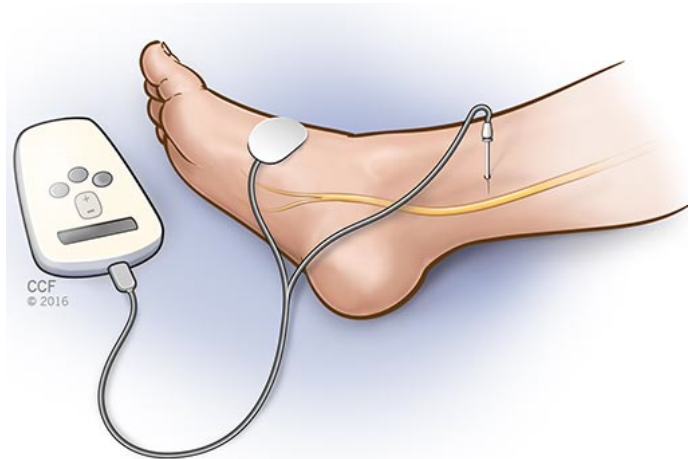
e) Tipos de aplicação da ENTP

São dois tipos de aplicação da ENTP - percutânea e transcutânea.

Estimulação Percutânea do Nervo Tibial Posterior (EPNTP): é uma das técnicas de aplicação da ENTP (Figura 2). Existem variações sobre como realizar a colocação da agulha. Uma dessas variações é com o paciente sentado com quadris abduzidos, joelhos flexionados e as plantas dos pés se tocando. Uma agulha de aço inoxidável de calibre 34 é inserida três dedos acima do maléolo medial em um ângulo de 60 graus. A agulha é avançada 3-4 cm posterior à tibia. Um eletrodo de superfície é colocado na pele na face medial do calcâneo ou na planta do pé. O estimulador é conectado à agulha e ao outro eletrodo de superfície. A agulha é então estimulada e a colocação adequada é demonstrada por uma alteração sensorial (sensação de formigamento no tornozelo ou nos pés) ou uma resposta motora (flexão do dedo do primeiro dedo do pé e /ou flexão plantar dos dedos 2 a 5). A intensidade da estimulação é regulada com base na sensação re-

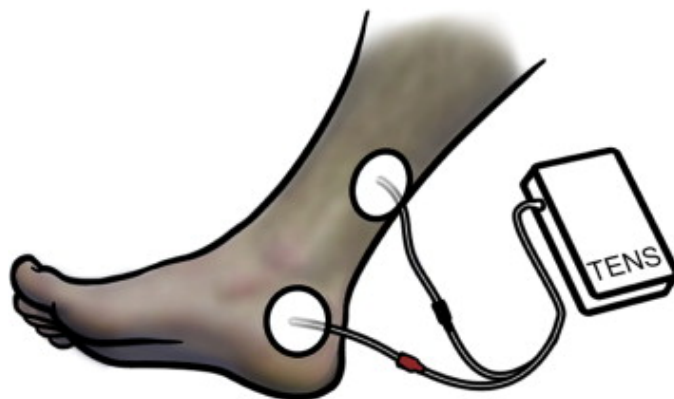
latada pelo paciente (formigamento, sem dor). As sessões terapêuticas são tipicamente uma vez por semana durante 12 semanas. Se os pacientes tiverem uma boa resposta, podem ser oferecidas terapias de manutenção [51].

Figura 2- Estimulação Percutânea do Nervo Tibial Posterior



Estimulação Transcutânea do Nervo Tibial Posterior (ETNTP): é outra técnica de aplicação da ENTP (figura 3), mais utilizada, por ser acessível, pouco explorada e não invasiva, demonstrando resultados favoráveis e estabelecendo assim, uma opção nos casos de contra indicação ou intolerância a eletroestimulação endovaginal ou percutânea [56, 57].

Figura 3 - Estimulação Transcutânea do Nervo Tibial Posterior



Na ETNTP ambos os eletrodos são de superfície podendo ser autoadesivos ou fixados com gel transdutor e fita na pele das pacientes. A aplicação pode ser unilateral no membro inferior esquerdo, preferencialmente, ou bilateral, com o polo negativo posicionado lateral e posteriormente ao maléolo interno e o positivo na face medial da perna ipsilateral (sobre a tibia), aproximadamente 05 cm acima do anterior. Um estimulador é conectado aos eletrodos. A colocação adequada também é demonstrada por uma alteração sensorial (sensação de formigamento no tornozelo, no pé ou nos pés) ou uma resposta motora (flexão do dedo do primeiro dedo do pé e /ou flexão plantar dos dedos 2 a 5) ao ser estimulado. A estimulação é regulada com base na sensação relatada pelo paciente. As sessões terapêuticas são tipicamente uma vez por semana durante 12 semanas [57].

f) Vantagens e Desvantagens da ENTP

Comparando a outros tipos de estimulação, com necessidade cirúrgica ou não, a ENTP apresenta as vantagens de ser um método mais aplicável, pelo acesso mais periférico, facilitando a adesão ao tratamento. Nenhum trabalho citou a opinião dos participantes com relação ao tratamento em si, ou a adesão, porém sabe-se que os pacientes dificilmente aderem a terapias farmacológicas (devido aos efeitos adversos) e às terapias que necessitem de implantação cirúrgica (método invasivo) [51,52].

Os resultados cistométricos encontrados nos trabalhos condizem com melhoras relatadas em outros métodos de estimulação (estimulação do nervo pudendo, estimulação sacral), portanto torna-se mais uma opção de tratamento conservador para SBHN, já que apenas 56% dos pacientes apresentam melhora apenas com o tratamento farmacológico com anticolinérgicos, que são os mais utilizados [56,57].

Desvantagens são a necessidade de estimulações repetidas, uma vez que os sintomas retornam após seis a 12 semanas. Além disso, existem poucos estudos na literatura avaliando o sucesso do tratamento no longo prazo [56,57].

Alguns estudos têm comprovado a eficiência e aplicabilidade da estimulação, entretanto, apresentam amostras pequenas, com várias doenças incluídas

na amostra, sem grupo controle, o que dificulta a comparação das terapias, e pode trazer um viés aos resultados. Os estudos [14-19] referem melhoras nos parâmetros cistométricos após o uso da ENTP, que levam a conclusão de que pode ser uma opção benéfica no tratamento da SBHN.

Todos os achados encontrados apontam para uma boa aplicação da ENTP para SBHN, porém estudos maiores, com maior qualidade e impacto, devem ser feitos para serem comprovados e aprimorados os efeitos desta técnica.

g) Estimulação do Nervo Tibial Posterior na Doença de Parkinson (DP)

A literatura relata que a ENTP na população com bexiga neurogênica (DP, AVC, EM, AMS) é complicada devido as descrições dos planos de tratamento, da extensão e da gravidade das doenças neurológicas e da heterogeneidade dos pacientes. Uma metanálise recente examinou o sucesso da EPNT em diferentes populações de pacientes, incluindo a DP e com sintomas de SBHN [56]. Os resultados de 40% de sucesso são confusos devido a variação das populações de pacientes e diferentes definições de sucesso utilizadas em cada estudo, incluindo parâmetros clínicos, urodinâmicos ou de qualidade de vida. Outro estudo examinou os resultados urodinâmicos em uma população principalmente neurogênica com hiperatividade do detrusor (9 pacientes com DP) e determinou que a EPNT diminuiu as contrações involuntárias do detrusor e foi considerado "positiva" em 50% dos pacientes [56].

Pesquisas sobre ENTP especificamente na população de DP são limitadas. Os estudos encontrados estão descritos na Tabela 8.

Tabela 8- Pesquisas sobre ENTP na DP			
Autor	ENTP	Amostra	Resultados
Krivoborodov et al. (2006)	Percutânea Uma aplicação semanal de 30 minutos por 12 semanas;	Homens e mulheres com DP (n=29), sem grupo controle.	Melhora superior a 50% em 89,7% (26/29) dos pacientes, avaliado através de DM, escores de qualidade de vida e cistometria antes e após aplicação da ENTP [14].

Author (Year)	Intervention	Population	Results
Kabay et al. (2009)	Percutânea Uma única aplicação, frequência 20Hz, largura de pulso 200 microsegundos.	Homens e mulheres com DP (n=32), sem grupo controle.	O teste de cistometria antes e após a única aplicação da ENTP foi considerado positivo em 23 dos 32 pacientes (71%) [15].
El-Senousy et al. (2013)	Percutânea Tratamento semanal por 12 semanas.	Homens e mulheres com DP (n=33), sem grupo controle.	Os episódios de frequência e vazamento diminuíram significativamente de uma média de $10,5 \pm 2,1$ e $3,5 \pm 1,0$ para uma média de $7,8 \pm 1,2$ e $2,2 \pm 0,7$, respectivamente ($p < 0,01$). Enquanto isso, a noctúria diminuiu de $3,4 \pm 0,8$ para $2,1 \pm 0,8$ ($P = 0,06$). Os índices de micção (<i>International Prostate Symptom</i>) e o de qualidade de vida utilizados foram significativamente melhores após a ENTP. Da mesma forma, os parâmetros urodinâmicos também melhoraram significativamente [17].
Ohannessian et al. (2013)	Transcutânea Aplicação diária por 20 minutos durante 6 semanas.	Mulheres com DP e AMS (n=6), sem grupo controle	Foram mensurados resultados subjetivos na impressão Global do Paciente da Escala de Melhoria, bem como a capacidade cistométrica. Houve significativo acréscimo na capacidade cistométrica ($211 \text{ mL} \pm 106\text{-}260 \text{ mL} \pm 226$, $p = 0,6$) e melhoria da qualidade de vida [16].
Perissinotto et al. (2015)	Transcutânea Tratamento de 30 min, duas vezes por semanas durante 5 semanas.	Homens e mulheres com DP (n=13), com grupo controle.	Eficaz no tratamento de pacientes com DP com DTUI, reduzindo os episódios de urgência e noctúria e melhorando os parâmetros urodinâmicos, bem como os escores OAB-V8 e ICIQ-SF, quando comparado a um grupo controle [18].
Kabay et al. (2016)	Percutânea Aplicação unilateral, frequência 20hz e 200 microsegundos; por 12 semanas.	Homens e mulheres com DP (n=47), sem grupo controle.	Demostraram que a EPNTP melhorou os sintomas do TUI (ICIQ-SF, OAB-V8 e OAB-q SF) e os parâmetros urodinâmicos dos pacientes com DP [19].

Fonte: Elaborada pela própria autora desta tese.

(4) Estimulação sacral implantada cirurgicamente

A neuromodulação sacral (NS) envolve a colocação cirúrgica uni ou bilateral de eletrodos nas raízes sacrais S3/S4, os quais são conectados a uma unidade geradora de impulsos implantável. A estimulação contínua de baixa frequência

ção de pelo menos 50% na frequência urinária num período teste de 5 a 7 dias, têm indicação para colocação de um dispositivo implantado definitivo (InterStim®, Medtronic) [60]. Tem como fatores limitantes: o preço (cada dispositivo custa cerca de 10- -15.000 USD), necessidade de substituir a bateria a cada 5 anos e uma taxa de reintervenções de 33% (migração de eletrodos e falhas na técnica) [61].

Antes de 2010, a literatura que examinava o uso do neuromodulação sacral na população neurogênica era limitada por populações heterogêneas de pacientes, incluindo múltiplos diagnósticos neurológicos, sem randomização, amostras pequenas, e acompanhamento de curto prazo. Em geral, os dados sobre a neuromodulação sacral na população neurogênica são limitados aos pacientes com AVC, DP, EM e lesão medular incompleta. Com essas limitações em mente, a literatura atual é geralmente positiva e indica que o neuromodulador sacral demonstra eficácia similar entre as populações neurogênicas e não neurogênicas em termos de fase de teste bem-sucedida, implantação do dispositivo, resultados clínicos, resultados urodinâmicos, dados de qualidade de vida e segurança Entre os casos cuidadosamente selecionados. Por literatura, pacientes com transtornos neurológicos apresentam taxas de sucesso na fase de teste que variam de 50-68% e taxas de sucesso de implantação que variam de 80-92%, comparáveis às taxas de sucesso de implantação de 80-90% na população não neurogênica [51].

Dois estudos, que analisaram pacientes com AVC, DP, EM, entre outras condições neurológicas, e sintomas de bexiga hiperativa, apresentaram diminuições duráveis na frequência, episódios de incontinência e sintomas de urgência por dia com o neuromodulador sacral [51].

6.3- Estimulação Magnética Transcraniana - EMT

Estimulação magnética transcraniana (EMT) [62] pode melhorar a bexiga hiperativa em pacientes com DP [3]. Trata-se de uma técnica não invasiva que usa campos magnéticos para estimular ou atrasar as funções cerebrais dos seres humanos. Desde sua introdução, em 1985 por Anthony Barker e colegas da Universidade de Sheffield, a EMT consolidou-se como uma ferramenta útil na pesquisa neurocientífica. A EMT permite atingir o cérebro através de corrente elétrica

induzida por pulsos magnéticos por variação rápida do campo magnético no tecido cerebral. Dessa forma o cérebro pode ser modulado sem necessidade de cirurgia ou eletrodos externos [62].

6.4- Tratamento Farmacológico

6.4.1 - Via Oral

a) Dopamina

A terapia com dopamina, considerada como a primeira linha para o tratamento da DP, tem sido estudada como um remédio para as DTUI secundário para a DP. É possível que levodopa e outros medicamentos antiparkinsonianos afetem a função da bexiga na DP, entretanto o efeito das drogas dopaminérgicas na micção não está claro [63-72].

A Levodopa tem demonstrado tanto agravar quanto aliviar os sintomas da bexiga na DP em diferentes estudos. Existem vários fatores subjacentes ao complexo comportamento da bexiga no tratamento dos pacientes com DP que podem explicar esses efeitos da medicação dopaminérgica sobre o sistema urinário [63-68]. Receptores pós-sinápticos da dopamina D1 (excitatório) e D2 e (inibitória) tem uma afinidade de milimolar com a dopamina, enquanto autoreceptores dendríticos D2 (inibitórios) tem uma afinidade picomolar com a dopamina [64-70]. Portanto, a levodopa poderia primeiro estimular auto-receptores D2 dendríticos, que podem suprimir as células dopaminérgicas e facilitar o reflexo de micção. Mas, em casos de DP em tratamento a longo prazo com levodopa, os receptores de dopamina passam a ser regulados negativamente e hipersensibilidade potencial pode ocorrer [65-72].

b) Anticolinérgicos

Anticolinérgicos (antagonistas do receptor de acetilcolina) tais como cloreto de oxibutinina, tartarato de tolterodina, cloreto de tróspio e solifenacina [73,74] são geralmente usados como tratamento de primeira linha para SBH. Esses fár-

macos inibem a estimulação parassimpática da bexiga e na população em geral foram associados à diminuição da urgência urinária, frequência e incontinência urinária. Os primeiros fármacos antimuscarínicos desenvolvidos pela indústria farmacêutica não eram seletivos, atuando em vários receptores muscarínicos presentes no SNC e associados a efeitos cognitivos adversos. Mais recentemente, agentes antimuscarínicos que atuam mais especificamente nos receptores M3 ficaram disponíveis com menos efeitos colaterais cognitivos, no entanto continuam associados à boca seca e à constipação [75,76].

Embora amplamente prescritos para SBHN na DP, poucos estudos analisaram a eficácia da terapia antimuscarínica na DP e, de fato, os pacientes com DP foram frequentemente excluídos dos ensaios clínicos randomizados iniciais que resultaram na aprovação regulamentar dessas medicações. No entanto, os anticolinérgicos foram o primeiro tratamento amplamente aceito para os sintomas urinários da DP [75].

O anticolinérgico tolterodina de ação prolongada tem sido o mais eficaz e melhor tolerado quando comparado com a oxibutinina [77]. No entanto, mais recentemente, succinato solifenacina demonstrou ter um efeito superior em comparação com os sintomas urinários tolterodina, embora haja dados limitados em relação aos seus efeitos adversos [78]. Solifenacina e darifenacina surgiram como alternativas às drogas anticolinérgicas tradicionais. Considerando que os mais antigos anticolinérgicos tais como oxibutinina atuam em vários subtipos do receptor muscarínico, presentes não só na bexiga, mas também no coração, SNC, no intestino e glândulas salivares, estes novos agentes agem especificamente sobre os receptores M3 presente na bexiga [2].

Um recente estudo controlado, duplo-cego, comparado com placebo examinou a eficácia da solifenacina em 23 pacientes com DP [79]. Este estudo não conseguiu encontrar uma melhora significativa no resultado primário (mudança no número médio de micções em 24 horas). Houve, no entanto, uma diminuição no número de episódios de incontinência urinária no grupo da solifenacina em comparação com o placebo. Os eventos adversos incluíram boca seca, constipação e retenção urinária. Os efeitos na cognição não foram medidos neste estudo [79].

Devido aos efeitos colaterais das medicações anticolinérgicas é importante equilibrar os benefícios terapêuticos dessas drogas com os seus potenciais efei-

tos adversos. Muitos pacientes com DP sofrem de constipação, distúrbios de fala e em estágios tardios cognição prejudicada. Quando a dose de droga aumenta, resíduos pós-miccionais podem aparecer. Boca seca e constipação são comuns [3]. Eventos cognitivos adversos pelo uso de anticolinérgicos são uma preocupação, particularmente nos idosos. Dados de estudos anteriores sugeriram que uma ação central anticolinérgica agravou a função cognitiva em experimentos com animais e em seres humanos. Embora a oxibutinina tenha sido desenvolvida como uma droga de ação periférica, as últimas pesquisas tem sugerido que ela tem alguns efeitos adversos na função cognitiva em pacientes com DP e disfunção de bexiga [5, 80-84].

c) Outros medicamentos via oral

Diazepam, dantrolene, e baclofeno têm sido investigados em pacientes com DP por seus efeitos antiespasmódico, embora os resultados até agora têm sido inconclusivos [5, 85].

6.4.2- Via Intravesical

A Toxina Botulínica intravesical descrita pela primeira vez num contexto urológico por Dykstra, em 1988, provou melhorar a dissinergia do esfíncter do detrusor e desde então tem sido usada para tratar de forma mais ampla hiperatividade do detrusor, especialmente de origem neurológica. Dos sete sorotipos, a toxina botulínica A tem sido a mais estudada; A toxina botulínica consegue uma denervação química do detrusor com duração de até 9 meses [5, 20].

Vários estudos examinaram a eficácia da toxina botulínica intradetrusor no manejo das DTUI na DP. Anderson et al. realizou um estudo que examinou a eficácia da toxina botulínica A em 20 pacientes com DP com bexiga hiperativa que não responderam aos agentes anticolinérgicos orais [86]. Os participantes foram acompanhados aos 1, 3 e 6 meses após a injeção de Botox. A redução significativa no número de episódios de incontinência/dia foi observada em todos os seguimentos em comparação com a linha de base. A pontuação dos sintomas melhorou significativamente. O número de micções por dia e os episódios de noctúria

não alteraram significativamente. Da mesma forma, o volume de urina não mudou significativamente. Houve um aumento significativo no resíduo pós-miccional pós Botox A, mas nenhum dos participantes exigiu cateterização [86].

Giovanazzi et al. realizou um estudo semelhante em oito pacientes com DP com DTUI [87]. Observou-se uma redução significativa na frequência diurna e noturna e o número de episódios diários de incontinência foi significativamente menor. A qualidade de vida melhorou significativamente. Estudos urodinâmicos mostraram melhora significativa na capacidade máxima de bexiga e primeiro volume. Dois pacientes desenvolveram resíduos pós-miccionais maiores que 300 ml e necessitaram de autocateterização intermitente duas vezes por dia durante 2 meses [87].

Kulaksizoglu et al. seguiu 16 pacientes com DP por 12 meses que utilizaram Botox A para a bexiga hiperativa [88]. A toxina botulínica foi associada a um aumento significativo da capacidade funcional da bexiga e a uma diminuição significativa no número de episódios de incontinência e ao número de proteções por dia. As mudanças foram associadas a melhora significativa na qualidade de vida do paciente e dos cuidadores. A eficácia pareceu diminuir entre 9 e 12 meses; De acordo com o período de eficácia reconhecido da toxina botulínica. Novamente, deve notar-se que nenhum desses estudos usou um grupo de controle e um potencial efeito placebo não pode ser excluído [88].

Qualquer paciente submetido a toxina botulínica intradetrusora deve ser informado sobre a possibilidade de haver retenção urinária e necessidade de um cateter intermitente ou permanente [5]. O clínico deve abordar esta tarefa adicional antes da terapia, tendo em conta as instalações manuais necessários para executar CI, o que pode revelar-se difícil para alguns pacientes com DP [1].

6.5- Tratamento Cirúrgico

6.5.1- Estimulação Cerebral Profunda – DBS

Pesquisas recentes têm-se centrado profundamente sobre estimulação cerebral profunda (DBS), a qual envolve a implantação de pequenos eletrodos no

núcleo subtalâmico para enviar impulsos elétricos curtos num esforço para compensar os desarranjos neurogênicos que manifestam nas DTUI em pacientes com DP. O núcleo subtalâmico é envolvido num circuito que exibe um efeito inibitório sobre a modificação de programas motores; a DBS reafirma este efeito inibitório e neutraliza a SBHN [89].

A DBS demonstrou produzir uma melhora significativa na capacidade da bexiga e primeiro desejo de urinar em uma população de 16 pacientes com DP, em on e off momentos da medicação antiparkinsoniana [89,90].

Wolz et al, relataram o efeito imediato do núcleo subtalâmico bilateral sobre os sintomas não motores de 34 pacientes com DP, e urgência urinária estava entre nove dos parâmetros não motores avaliadas pelo grupo. O estudo relatou uma melhoria global na maioria dos sintomas não motores (mais substancialmente em fadiga, inquietação e disfagia) e ausência de agravamento de qualquer outro sintoma não motor, incluindo a urgência [89]. Os efeitos adversos, no entanto, foram transtornos psiquiátricos e perturbação de humor, (depressão, hipomania, e delírio-apatia), fluência verbal prejudicada, e transtornos de controle de impulsividade [90].

Winge et al., utilizaram o Escore Dinamarquês de Sintomas de Próstata validando dados do questionário em 107 pacientes para analisar as diferenças de melhora subjetiva entre pacientes com DP que receberam vários tratamentos (convencional, DBS, apomorfina) para as queixas do TUI, especificamente dos sintomas de bexiga hiperativa, incluindo frequência, noctúria, urgência, e urge-incontinência. Os pacientes que utilizaram a DBS relataram significativamente diminuição da noctúria ($p = 0,007$). Além disso os pacientes com DBS queixaram-se menos de noctúria (47%) em comparação com os do tratamento convencional (88%, $p = 0,01$) e com os tratados com apomorfina (66%, $p = 0,9$) [91].

6.5.2- Prostatectomia

A prostatectomia pode constituir uma parte importante no tratamento das DTUI na DP. Entretanto, se tem a preocupação que os pacientes com DP podem apresentar maior risco de incontinência pós-operatória. Staskin et al. relataram que pacientes com DP e controle de esfíncter voluntário normal apresentam um

risco de 4% de incontinência pós-prostatectomia em comparação com 84% dos pacientes com DP e controle de esfíncter diminuído [92]. Uma série de casos mais recentes de 23 pacientes com DP submetidos a ressecção transuretral da próstata relatou resultado bem sucedido com 16 casos sem re-incidência de incontinência [93].

6.5.3- Outras possibilidades cirúrgicas

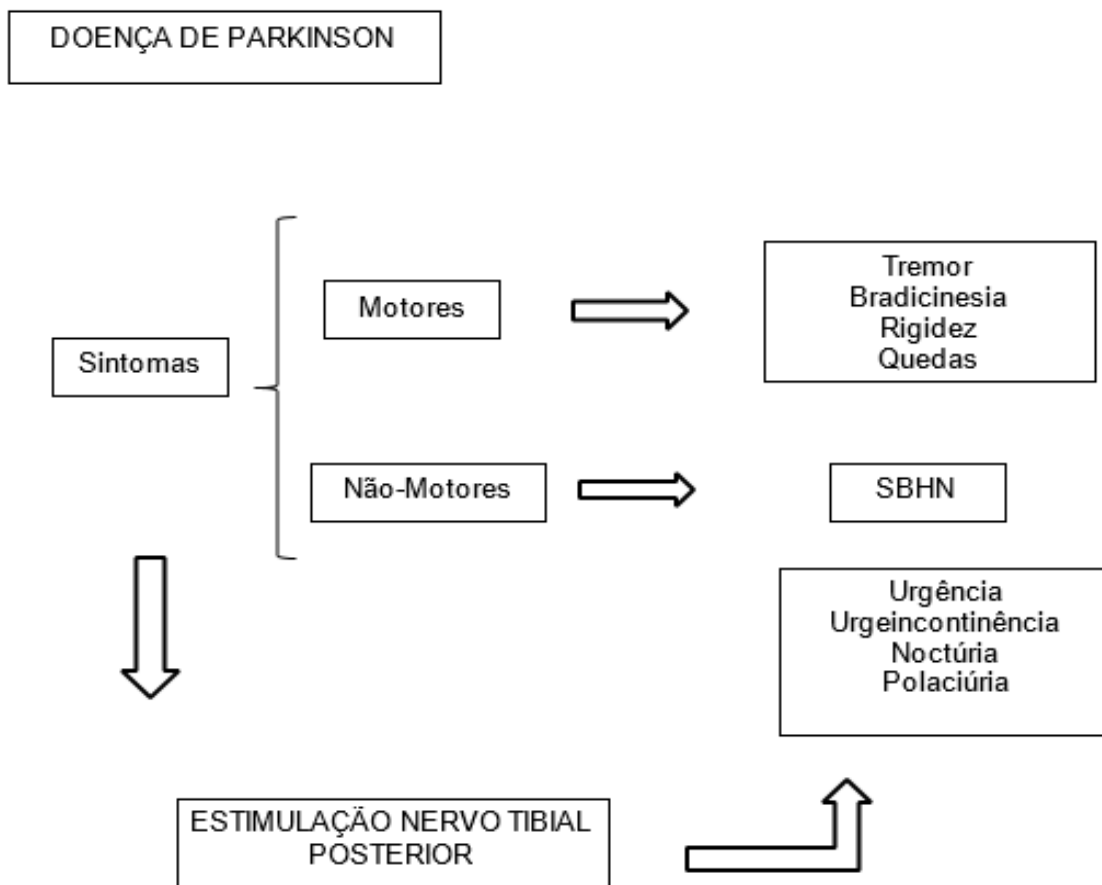
Para pacientes com SBHN, existem outras opções cirúrgicas. A SBHN pode ser considerada como uma das indicações de cistoplastia de aumento, em adição a outras indicações que incluem a capacidade vesical diminuída, cistite intersticial e bexiga neurológica incapacitante [94]. Um desvio urinário também pode ser feito em pacientes com graves DTUI refratários e DP, mas pode ser difícil o manejo no pós-operatório para os pacientes com DP (por exemplo, a falta de destreza manual necessária para o autocateterismo). Estas abordagens cirúrgicas ainda têm de ser estudadas precisamente em pacientes com DP, de modo que recomendações para estes procedimentos devem ser diferenciadas e baseadas no julgamento clínico de um urologista experiente em DP [1].

6.6- Cateterismo Vesical Intermitente - CVI

Tem mostrado resultados favoráveis no manejo de problemas de esvaziamento em pacientes com SBHN. Pacientes que realizaram CVI e administraram oxibutinina alcançaram a continência com melhora da qualidade de vida e da sexualidade. Desvantagens do CI incluem a necessidade de uma educação adequada, destreza manual e acesso à uretra. O CVI pode ser difícil para os pacientes com obesidade, espasticidade, e dificuldades de coordenação das extremidades superiores, especialmente naqueles com tremor parkinsoniano. O CVI para pacientes com DP pode ser muito difícil, devido as suas limitações motoras [95].

MARCO CONCEITUAL

Figura 4- Marco Conceitual da DP e ENTP



JUSTIFICATIVAS

Justificamos a realização do presente estudo considerando que a SBHN acarreta grande impacto na qualidade de vida dos indivíduos, por gerar um ciclo vicioso de ansiedade e sofrimento relacionado a possível perda de urina [24], especialmente nos indivíduos com DP visto que a combinação dos sintomas urinários, com a bradicinesia, imobilidade e declínio cognitivo secundário a DP tornam extremamente difícil projetar um tratamento eficaz, mesmo com cuidadores dedicados, devido as profundas limitações cognitiva, psicológicas e motoras dos pacientes [1-4].

A ENTP para tratamento da SBHN não é um conceito novo, no entanto, mesmo sendo bastante utilizada na prática clínica, há falta de evidências de nível 1 que levam a dúvidas quanto à sua eficácia e efetividade em pacientes com DP. A maioria dos estudos publicados não são ensaios clínicos randomizados, controlados e duplo-cegos. As amostras geralmente são pequenas e heterogêneas, com diferentes protocolos de aplicação da ENTP e sem acompanhamento dos resultados em longo prazo. Além disso, ainda permanecem questões referentes à durabilidade do benefício e necessidade de manutenção e desmame dessa terapia.

HIPÓTESES

Avaliamos a eficácia da ENTP transcutânea em comparação com um tratamento placebo/sham em mulheres com sintomas de DP e SBHN. Conseqüentemente, a nossa hipótese é de que a ENTP proporcionaria uma melhora clinicamente relevante dos sintomas da SBHN nas pacientes que realizaram o tratamento com a ENTP, enquanto a hipótese nula era de que haveria uma igualdade de proporção de melhora nos dois grupos.

OBJETIVOS

1- Primários

- Verificar se o tratamento com ENTP transcutânea (ENTPT) em mulheres com DP e sintomas de SBHN é efetivo em comparação com a estimulação placebo/sham.

2- Secundários

- Determinar o perfil das pacientes com DP e SBHN participantes do estudo.
- Avaliar e comparar os sintomas da SBHN das pacientes com DP pré e pós-tratamento com ENTPT através do DM.
- Avaliar e comparar a severidade dos sintomas da SBHN das pacientes com DP pré e pós tratamento com ENTPT utilizando o Questionário OAB-V8.
- Avaliar e comparar o impacto da SBHN na qualidade de vida das pacientes com DP pré e pós tratamento com ENTPT por meio do KHQ.
- Avaliar o nível de satisfação subjetiva das pacientes após o fim do tratamento, em 30 e 90 dias.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Anand V. Badri, Rajveer S. Purohit, Jason Skenazy, Jeffrey P. Weiss, Jerry G. Blaivas. A Review of Lower Urinary Tract Symptoms in Patients with Parkinson's Disease. *Curr Urol Rep.* 2014; 15:435.
- 2- Helen Blackett, Richard Walker, Brian Wood. Urinary dysfunction in Parkinson's disease: A review. *Parkinsonism and Related Disorders.* 2009; 15:81-87.
- 3- Sakakibara R, Tateno F, Nagao T, Yamamoto T, Uchiyama T, Yamanishi T, Yano M, Kishi M, Tsuyusaki Y, Aiba Y. Bladder function of patients with Parkinson's disease. *International Journal of Urology.* 2014; 21:638–646.
- 4- Winge K, Fowler CJ. Bladder Dysfunction in Parkinsonism: Mechanisms, Prevalence, Symptoms, and Management. *Movement Disorders.* 2006; 21(6):737–745.
- 5- McDonald C, Winge K, Burn DJ. Lower urinary tract symptoms in Parkinson's disease: Prevalence, etiology and management. *Parkinsonism and Related Disorders.* 2017; 35:8-16.
- 6- Araki I, Kitahara M, Oida T, Kuno S. Voiding dysfunction and parkinson's disease: urodynamic abnormalities and urinary symptoms. *J. Urol.* 2000; 164: 1640–3.
- 7- Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, Swift SE, Berghmans B, Lee J, et al. An International Urogynecological Association (IUGA) / International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn.* 2010; 29(1):4-20.
- 8- Oerlemans DJAJ, van Kerrebroeck PEV. Sacral nerve stimulation for neuromodulation of the lower urinary tract. *Neurourol Urodyn.* 2008; 27:28–33.
- 9- Sherman ND, Amundsen CL. Current and future techniques of neuromodulation for bladder dysfunction. *Curr Urol Rep.* 2007; 8:448–454.
- 10- Lindstrom S. The neurophysiological basis of bladder inhibition in response to intravaginal electrical stimulation. *J Urol.* 1983; 129:405-10.
- 11- Fall M, Lindstrom S. A Physiologic Approach to the Treatment of Urinary Incontinence. *Urol Clin North Am.* 1991; 18:393-407.
- 12- Van Balken MR. Posterior tibial nerve stimulation as neuromodulative treatment of lower urinary tract dysfunction. *J Unroll.* 2001; 166:914-5.
- 13- Amarenco G, Ismael SS, Even-Schneider A, Raibaut P, Demaille-Wlodka S, Parrate B, et al. Urodynamic Effect of Acute Transcutaneous Posterior Tibial Nerve Stimulation in Overactive Bladder. *J Urol.* 2003; 169:2210-5.

- 14- Krivoborodov, GG, Gekht AB, Korshunova ES. Tibial neuromodulation in the treatment of neurogenic detrusor hyperactivity in patients with Parkinson's disease. *Urologia*. 2006; 4:3-6.
- 15- Kabay SC, et al. Acute urodynamic effects of percutaneous posterior tibial nerve stimulation on neurogenic detrusor overactivity in patients with Parkinson's disease. *Neurourol Urodyn*.. 2009; 28(1):62–7.
- 16- Ohannessian A, Kaboré FA, Agostini A, Lenne Aurier K, Witjas T, Azulay JP, et al. Transcutaneous tibial nerve stimulation in the overactive bladder syndrome in patients with Parkinson's syndromes. *Prog Urol*. 2013; 23(11): 936–9.
- 17- El-Senousy MY, Mohammed ES, Hazem A. Fayed, Ehab A. El-Seidy, Mohamed K.Khalil, Mohamed Abo El-Enen, Ragab MM, Elnady M, Taha MR. Efficacy of Posterior Tibial Nerve Stimulation on Detrusor Overactivity of Idiopathic Parkinson's Disease Patients Clinical and Urodynamic Evaluation. *Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry & Neurosurgery*. 2013; 50(3):265-271.
- 18- Perissinotto MC, D'Ancona CA, Lucio A, et al. Transcutaneous tibial nerve stimulation in the treatment of lower urinary tract symptoms and its impact on health-related quality of life in patients with Parkinson disease: a randomized controlled trial. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2015; 42:94-99.
- 19- Kabay S, Canbaz Kabay S, Cetiner M, Mestan E, Sevim M, Ayas S, Ozden H, Ozisik Karaman H. The Clinical and Urodynamic Results of Percutaneous Posterior Tibial Nerve Stimulation on Neurogenic Detrusor Overactivity in Patients With Parkinson's Disease. *Urology*. 2016; 87:76-81.
- 20- Marjama-Lyons JM, Koller WC. Parkinson's disease: update in diagnosis and symptom management. *Geriatrics*. 2001; 56:24–35.
- 21- Yamamoto T, Sakakibara R, Uchiyama T et al. Neurological diseases that cause detrusor hyperactivity with impaired contractile function. *Neurourol. Urodyn*. 2006; 25: 356–60.
- 22- Sakakibara R, Uchiyama T, Yamanishi T, Shirai K, Hattori T. Bladder and bowel dysfunction in Parkinson's disease. *J. Neural Transm*. 2008; 115: 443–60.
- 23- Jain S. Multiorgan autonomic dysfunction in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat. Disord*. 2011; 17: 77–83.
- 24- McGrother CW, Jagger C, Clarke M, Castleden CM. Handicaps associated with incontinence: implications for management. *J. Epidemiol. Commun. Health*. 1990; 44:246–8.

- 25- Sakakibara R, Shinotoh H, Uchiyama T et al. Questionnaire-based assessment of pelvic organ dysfunction in Parkinson's disease. *Auton. Neurosci.* 2001; 92:76–85.
- 26- Gibb W, Lees A. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry.* 1988; 51:745-52.
- 27- Siegl E, Lassen B, Saxer S. "Incontinence a common issue for people with Parkinson's disease. A systematic literature review". *Pflege Z.* 2013; 66(9): 540–4.
- 28- Marinus J, Visser M, Stiggekbout A, Rabey J, Martinez-Martin P, Bonuccelli U. A short scale for the assessment of motor impairments and disabilities in Parkinson's disease: the SPES/SCOPA. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry.* 2004; 75:388-95.
- 29- Chaudhuri K, Yates L, Martinez-Martin P. The non-motor symptom complex of Parkinson's disease: a comprehensive assessment is essential. *Current Neurology and Neuroscience Reports.* 2005; 5:275-83.
- 30- Uchiyama T, Sakakibara R, Hattori T, Yamanishi T. Short-term effect of a single levodopa dose on micturition disturbance in Parkinson's disease patients with the wearing-off phenomenon. *Mov. Disord.* 2003; 18:573–8.
- 31- Fowler CJ, Dalton C, Panicker JN. Review of neurologic diseases for the urologist. *Urol Clin N Am.* 2010; 37:517–26.
- 32- Campos-Sousa RN, Quagliato E, da Silva BB, De CR Jr, Ribeiro SC, de Carvalho DF. Urinary symptoms in Parkinson's disease: prevalence and associated factors. *Arq Neuropsiquiatr.* 2003; 61:359–363.
- 33- Ragab MM, Mohammed ES. Idiopathic Parkinson's disease patients at the Urologic Clinic. *Neurourol Urodyn.* 2011; 20:1258–61.
- 34- Ransmayr GN, Holliger S, Schletterer K, et al. Lower urinary tract symptoms in dementia with Lewy bodies, Parkinson disease, and Alzheimer disease. *Neurology.* 2008; 70:299–303.
- 35- Kircchhof K, Apostolidis AN, Mathias CJ, Fowler CJ. Erectile and urinary dysfunction may be the presenting features in patients with multiple system atrophy: a retrospective study. *Int J Impot Res.* 2003; 15:293–8.
- 36- Stocchi F, Carbone A, Inghilleri M et al. Urodynamic and neurophysiological evaluation in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1997; 62: 507–11.
- 37- Hobson P, Islam W, Roberts S, Adhiyman V, Meara J. The risk of bladder and autonomic dysfunction in a community cohort of Parkinson's disease

- patients and normal controls. *Parkinsonism and Related Disorders* 2003; 10:67-71.
- 38- Winge K, Skau A, Stimpel H, Nielson K, Werdelin L. Prevalance of bladder dysfunction in Parkinson's disease. *Neurourology and Urodynamics*. 2006; 25:116-22.
- 39- Nour S, Svarer C, Kristensen JK, Paulson OB, Law I. Cerebral activation during micturition in normal men. *Brain*. 2000; 123:781–9.
- 40- Sakakibara R, Tateno F, Kishi M, Tsuyuzaki Y, Uchiyama T, Yamamoto T. Pathophysiology of bladder dysfunction in parkinson's disease, *Neurobiol. Dis.* 2012; 46:565-71.
- 41- Fowler CJ, Griffiths D, de Groat WC. The neural control of micturition, *Nat. Rev. Neurosci.* 2008; 9:453-66.
- 42- Groat WC. Integrative control of the lower urinary tract: preclinical perspective. *BJP*. 2006; 147:S25–S40.
- 43- Griffiths D, Tadic SD. Bladder control, urgency, and urge incontinence: evidence from functional brain imaging. *Neurourol.Urodyn.* 2008; 27:466–74.
- 44- Kitta T, Kakizaki H, Furring T et al. Brain activation during detrusor overactivity in patients with parkinson's disease: a PET study. *J. Urol.* 2006; 175:994–8.
- 45- Herzog J, Weiss PH, Assmus A et al. Subthalamic stimulation modulates cortical control of urinary bladder in Parkinson's disease. *Brain*. 2006; 129:3366–75.
- 46- Fowler CJ. Update on the neurology of parkinson's disease, *Neurourol. Urodyn.* 2007; 26:103-109.
- 47- Winge K, Friberg L, Werdelin L, Nielsen KK, Stimpel H. Relationship between nigrostriatal dopaminergic degeneration, urinary symptoms, and bladder control in Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* 2005; 12:842–50.
- 48- VanderHorst VG, Samardzic T, Saper CB, Anderson MP, Nag S, Schneider JA, Bennett DA, Buchman AS. Alpha-synuclein pathology accumulates in sacral spinal visceral sensory pathways, *Ann. Neurol.* 2015; 78:142-149.
- 49- Swain S, Hughes R, Perry M, Harrison S. Guideline Development G, Management of lower urinary tract dysfunction in neurological disease: summary of nice guidance, *BMJ*. 2012; 345:5074.
- 50- Vaughan CP, Juncos JL, Burgio KL, Goode PS, Wolf RA, Johnson TM. 2nd, Behavioral therapy to treat urinary incontinenc in parkinson disease, *Neurology*. 2011; 76:1631-34.

- 51- Sanford MT, Suskind AM. Neuromodulation in neurogenic bladder. *Transl Androl Urol.* 2016; 5(1):117-126.
- 52- Charles R. Powell. Status of Tibial Nerve Stimulation for Overactive Bladder. *Curr Bladder Dysfunct Rep.* 2012; 7:59–65.
- 53- van Balken MR, Vergunst H, Bemelmans BL. The use of electrical devices for the treatment of bladder dysfunction: a review of methods. *J Urol.* 2004; 172:846-51.
- 54- Piacentini F, Prati R, Gandellini G, Prati A. Influenze della stimolazione transcutanea (TENS) del tibiale posteriore su alcuni parametri cistomanometrici in pazienti con vescica neurologica. Primi dati su sei pazienti. *Acta Biomed Ateneo Parmense.* 1986; 57(3-4):109-13.
- 55- Fall M, Lindstron S. Functional electrical stimulation: physiological basis and clinical principles. *Int Urogynecol J.* 1998; 5:296-304.
- 56- Gaziev G, Topazio L, Iacovelli V, et al. Percutaneous Tibial Nerve Stimulation (PTNS) efficacy in the treatment of lower urinary tract dysfunctions: a systematic review. *BMC Urol.* 2013; 13:61.
- 57- Alves FK, Florencio AC, Pereira SB, Riccetto C, Palma PCR, Carvalho RL. Efeito da electroestimulação do nervo tibial posterior na hiperatividade do detrusor neurogênico: revisão de literatura. *Acta Urológica.* 2011; 1:23–30.
- 58- Kessler TM, La Framboise D, Trelle S, et al. Sacral neuromodulation for neurogenic lower urinary tract dysfunction: systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2010; 58:865-74.
- 59- Leong, RK, De Wachter SG, and van Kerrebroeck PE. Current information on sacral neuromodulation and botulinum toxin treatment for refractory idiopathic overactive bladder syndrome: a review. *Urol Int,* 2010. 84(3):245-53.
- 60- Scheepens WA, et al. Buttock placement of the implantable pulse generator: a new implantation technique for sacral neuromodulation - a multicenter study. *Eur Urol,* 2001. 40(4):434-8.
- 61- Pathak, AS, Aboseif SR. Overactive bladder: drug therapy versus nerve stimulation. *Nat Clin Pract Urol.* 2005; 2(7):310-1.
- 62- Brusa L, Finazzi Agrò E, Petta F et al. Effects of inhibitory rTMS on bladder function in Parkinson's disease patients. *Mov. Disord.* 2009; 24:445–8.
- 63- Ishizuka O, Igawa Y, Nishizawa O, Andersson KE. Role of supraspinal tachykinins for volume- and L-dopa-induced bladder activity in normal conscious rats. *Neurourol. Urodyn.* 2000; 19:101–9.

- 64- Cooper JR, Bloom FE, Roth RH. The Biochemical Basis of Neuropharmacology, 8th edn. Chapter 9, Dopamine. Oxford University Press, Oxford. 2003; 225–70.
- 65- Obeso JA, Olanow CW, Nutt JG. Levodopa motor complications in Parkinson's disease. *Trend Neurosci.* 2000; 23: S2–S7.
- 66- Brusa L, Petta F, Pisani A, Miano R, Stanzione P, Moschella V, et al. Central acute D2 stimulation worsens bladder function in patients with mild Parkinson's disease. *Journal of Urology* 2006; 175(1):202-7.
- 67- Mattay VS, Tessitore A, Callicott JH, et al. Dopaminergic modulation of cortical function in patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2002; 51:156–164.
- 68- Sakakibara R, Uchiyama T, Hattori T, Yamanishi T. Urodynamic evaluation in Parkinson's disease before and after levodopa treatment. 9th International Catecholamine Symposium. 2001. Kyoto, Japan.
- 69- Brusa L, Petta F, Pisani A et al. Acute vs chronic effects of l-dopa on bladder function in patients with mild Parkinson disease. *Neurology* 2007; 68: 1455–9.
- 70- Uchiyama T, Sakakibara R, Yamamoto T et al. Comparing bromocriptine effects with levodopa effects on bladder function in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2009; 24:2386–90.
- 71- Ishizuka O, Igawa Y, Nishizawa O, Andersson KE. Role of supraspinal tachykinins for volume- and L-dopa-induced bladder activity in normal conscious rats. *Neurourol. Urodyn.* 2000; 19:101–9.
- 72- Cooper JR, Bloom FE, Roth RH. The Biochemical Basis of Neuropharmacology, 8th edn. Chapter 9, Dopamine. Oxford University Press, Oxford, 2003; 225–70.
- 73- Andersson KE. Treatment of overactive bladder: other drug mechanisms. *Urology* 2000; 55:51–57.
- 74- Appell RA. Clinical efficacy and safety of tolterodine in the treatment of overactive bladder: a pooled analysis. *Urology* 1997; 50:90– 96.
- 75- Anonymous. Anticholinergic therapies in the treatment of Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2002; 17(4):S7-12.
- 76- Donnellan CA, Fook L, McDonald P, Playfer JR. Oxybutynin and cognitive dysfunction. *BMJ.* 1997; 315:1363–4.
- 77- Sussman D, Garely A. Treatment of overactive bladder with once-daily extended-release tolterodine or oxybutynin: the antimuscarinic clinical effectiveness trial (ACET). *Current Medical Research Opinion.* 2002; 18:177-84.

- 78- Chapple C, Martinez-Martin P, Selvaggi L, Toozs-Hobson P, Warnack W, Drogendijk T, et al. A comparison of the efficacy and tolerability of solifenacin succinate and extended-release tolterodine at treating overactive bladder syndrome: results of the STAR trial. *European Urology* 2005; 48: 464-70.
- 79- Zesiewicz TA, Evatt M, Vaughan CP, Jahan I, Singer C, Ordorica R, Salemi JL, Shaw JD, Sullivan KL. Non-Motor Working Group of the Parkinson Study G, Randomized, controlled pilot trial of solifenacin succinate for overactive bladder in parkinson's disease, *Park. Relat. Disord.* 2015; 21:514-520.
- 80- Perez-Lloret S, Rey MV, Pavy-Le Traon A, Rascol O. Emerging drugs for autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2013; 18(1):39-53.
- 81- Sakakibara R, Uchiyama T, Yamanishi T, Kishi M. Dementia and lower urinary dysfunction: with a reference to anticholinergic use in elderly population. *Int. J. Urol.* 2008; 15: 778-88.
- 82- Bennett N, O'Leary M, Patel A, Xavier M, Erickson J, Chancellor M. Can higher doses of oxybutynin improve efficacy in neurogenic bladder? *Journal of Urology.* 2004; 171:749-51.
- 83- Appell R. Pharmacotherapy for the overactive bladder. *Drugs.* 2006; 66: 1361-70.
- 84- Halaska M, Ralph G, Wiedmann A, Primus G, Ballering-Bruhl B, Hofner K, et al. Controlled, double-blind, multicentre clinical trial to investigate the long-term tolerability and efficacy of trospiumchloride in patients with detrusor instability. *World Journal of Urology.* 2003; 20:392-9.
- 85- Pannek J, Stohrer M, Blok B et al. Guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. *EAU Guidelines.* 2012; 8-36.
- 86- Anderson RU, Orenberg EK, Glowe P, Onabotulinumtoxina office treatment for neurogenic bladder incontinence in parkinson's disease, *Urology.* 2014; 83:22-27.
- 87- Giannantoni A, Conte A, Proietti S, Giovannozzi S, Rossi A, Fabbrini G, Porena M, Berardelli A, Botulinum toxin type a in patients with parkinson's disease and refractory overactive bladder, *J. Urol.* 2011; 186:960-4,
- 88- Kulaksizoglu H, Parman Y, Use of botulinim toxina for the treatment of overactive bladder symptoms in patients with parkinsons's disease, *Park. Relat. Disord.* 2010; 16:531-4.
- 89- Wolz M, Hauschild J, Fauser M, et al. Immediate effects of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on nonmotor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012; 18:994-7.

- 90- Ashkan K, Samuel M, Reddy P, Ray CK. The impact of deep brain stimulation on the nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 2013; 120(4):639–42.
- 91- Winge K, Werdelin LM, Krøyer K, Stimpel H. Bladder dysfunction in young patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2002; 17(5):S218.
- 92- Staskin DS, Vardi Y, Siroky MB. Post-prostatectomy continence in the parkinsonian patient: the significance of poor voluntary sphincter control. *J Urol.* 1988; 140(1):117–8.
- 93- Roth B, Studer UE, Fowler CJ, Kesslet TM. Benign prostatic obstruction and parkinson's disease – should transurethral resection of the prostate be avoided? *J Urol.* 2009; 181(5):2209–13.
- 94- Reyblat P, Ginsberg DA. Augmentation Cystoplasty: what are the indications? *Curr Urol Rep.* 2008; 9(6):452–8.
- 95- Cone EB, Ellsworth P. Neurogenic detrusor overactivity: an update on management options. *R I Med J.* 2013; 96(4):38–40.

ARTIGO EM INGLÊS

ARTICLE

The following article was written according to the instructions for authors of the International Urogynecology Journal (IUJ).

TITLE PAGE

Title:

Transcutaneous Tibial Nerve Stimulation for Overactive Bladder in female with Parkinson's Disease – A randomized, double-blind, placebo controlled trial

Author Details:

- Tatiane Gomes de Araujo – Medicine Post-graduate program – Medical Sciences - UFRGS
- Adriana Prato Schmidt - Medicine Post-graduate program – Medical Sciences - UFRGS
- Paulo Roberto Stefani Sanches - Biomedical Engineering Department Clinics Hospital of Porto Alegre
- Dalton Pereira da Silva Junior - Biomedical Engineering Department Clinical Hospital of Porto Alegre
- Carlos Roberto de Mello Rieder – Medicine Post-graduate program – Medical Sciences - UFRGS, Neurology Department Clinical Hospital of Porto Alegre
- José Geraldo Lopes Ramos – Medicine Post-graduate program – Medical Sciences - UFRGS; Urogynecology Department Clinics Hospital of Porto Alegre

Corresponding Author and contact:

Tatiane Gomes de Araujo

Address: Independência, 661/418 – Independência, Porto Alegre/RS- Brasil CEP: 90035- 076

Telephone/fax:(51)3289-3340

Email: tatinhaga@yahoo.com.br

Word Count – 4.000 words

FINANCIAL DISCLAIMER/CONFLICT OF INTEREST: The authors declare that they have no conflict of interest.

Each authors' contribution to the Manuscript

- TG Araujo: Protocol and project development, data collection and management, data analysis, manuscript writing/editing.
- AP Schmidt: Protocol and project development, manuscript editing.
- PRS Sanches: Protocol development, data management, manuscript editing.
- DPS Junior: Protocol development, data management, manuscript editing.
- CRM Rieder: Project development, data collection, data analysis, manuscript editing.
- JGL Ramos: Protocol and project development, data collection and management, data analysis, manuscript writing/editing.

ABSTRACT

Introduction and hypothesis: Overactive bladder (OAB) is a common non-motor symptom in Parkinson's Disease (PD). However, there is a lack of studies about treatment with transcutaneous tibial nerve stimulation (TTNS) in the patients. The aim of the study is to investigate the efficacy of TTNS in women with PD and OAB.

Methods: This was a prospective, randomized, double-blind, placebo controlled study. Thirty women with PD and OAB symptoms were randomly assigned to a TTNS group or to a control group. Both groups underwent treatment at home, during 12 weeks. All patients were evaluated with voiding diary, OAB-V8 and King's Health questionnaires (KHQ) before and after treatment and follow-ups on day 30 and day 90. Chi-square tests were used to compare categorial variables and T-Tests for continuous variables.

Results: The sample included 30 patients (15 in each group). TTNS group presented a decreased nighttime urinary frequency, number of urgency and urinary incontinence episodes, number of incontinence protection, OAB-V8 and 7 domains of KHQ ($p < 0,001$). Although, the control group also showed improvement in some results, the TTNS group were better at the end of the treatment in most variables ($p < 0,001$). TTNS was considered an effective treatment for OAB in 93.3%, while

33.3% of those treated with placebo was considered a responder ($p=0.002$). In follow-up 30 and 90 days, 53.3% and 33.31% respectively of TTNS group maintained the report of subjective improvement.

Conclusions: TTNS can be considered an effective treatment for OAB in women with PD. However, we believe that a prospective multi-centric study is required to generalize the results of our study.

Keywords: Overactive bladder, Parkinson's Disease, Tibial nerve stimulation, Transcutaneous tibial nerve stimulation.

Brief summary

Transcutaneous Tibial Nerve Stimulation can be considered an effective treatment for Overactive Bladder in women with Parkinson's Disease.

Abbreviations

E=	Emotions
GHP=	General health perception
H&Y=	Hoehn and Yahr stage
II=	Incontinence impact
ICS=	International Continence Society
KHQ=	King's Health questionnaire
MSA=	Multiple System Atrophy
MS=	Multiple esclerosis
OAB=	Overactive Bladder
OAB-V8=	Overactive Bladder V8
PD=	Parkinson's Disease
QoL=	Quality of Life
PL=	Physical limitation
PR=	Personal relationships
RL=	Role limitations
SCI=	Spinal Cord Injury
SE=	Sleep/energy
SL=	Social limitations

SUS=	Severity/coping with urinary symptoms
TNS=	Tibial Nerve Stimulation
TTNS=	Transcutaneous Tibial Nerve Stimulation

TEXT

1. Introduction

Management of the overactive bladder (OAB) secondary to Parkinson's Disease (PD) is a well known challenge [1-5]. Prevalence of urinary symptoms in PD is reported to be between 27% and 40%, the most common complaints being nocturia, urgency, frequency and urge incontinence [2,6]. However, factors related to poor supra-spinal inhibition, without action of Levodopa, resistance and intolerance to antimuscarinic agents, age-associated, complicate treatment. Further, general neuromuscular deterioration poses more difficulty in managing urinary incontinence [6]. OAB symptoms contribute to decreased quality of life for patients with PD. The identification of effective treatments for OAB is an unmet need in PD patients [2, 3].

Tibial nerve stimulation (TNS) for OAB is not a new concept [8]. The posterior tibial nerve arises from spinal roots L4–S3 that carry sensory and motor fibers that innervate the bladder and pelvic floor as well as the urinary sphincter [8]. It is thought that by applying electrical energy to these spinal roots, inappropriate detrusor contractions can be eliminated while leaving the micturition reflex intact. One plausible mechanism that has been proposed is that OAB represents the re-appearance of primitive reflex voiding patterns, mediated by over-sensitized C-fibers [8].

However, there are limited data on the efficacy of TNS for OAB in PD patients [8, 9, 12]. Few uncontrolled, non-blinded, nonrandomized trials, with small sample sizes, non-standard treatment plans, and without follow-up of results in this population of patients add to the fund of knowledge concerning transcutaneous TNS (TTNS) [12-18]. Therefore, there is no level-1 evidence to support its use for the treatment of OAB in PD [12]. Questions remain as to transcutaneous techniques for stimulating this nerve without needles and durability of the benefit.

We evaluated the efficacy of TTNS compared to a sham treatment in women with PD and OAB symptoms. Accordingly the working hypothesis was that TTNS would provide a clinically relevant increase of responders while the null hypothesis was of equality of responder proportion in the 2 groups (superiority trial).

2. Materials and methods

2.1- Study Design and Subjects characteristics

This was a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled study that evaluated the efficacy of TTNS in women with PD and OAB. It was conducted at Hospital de Clínicas de Porto Alegre in Brazil, from February 2015 to February 2017, and it was registered on clinicaltrials.gov as NCT02583529. The study was approved by the Ethics Committee as 14-0558 and performed in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki. All patients provided written informed consent.

The study included 30 female patients with clinical diagnosis of PD according to the United Kingdom Brain Bank criteria, aged between 40 and 90, using stable daily doses of anti-parkinsonian medication for at least 4 weeks before entering the study, with a score between 1.0 and 4.0 on the Hoehn and Yahr (H&Y) rating scale for PD (0–5) and complaint of at least two of the following OAB symptoms: (1) urinary urgency (abrupt urge to urinate, which is difficult to inhibit), associated or not with urinary incontinence (loss of urine after urgency), (2) frequency (number of voids > 7/day) and (3) nocturia (number of voids > 1/night) [19].

Exclusion criteria were (1) history of severe renal disease; (2) hepatic insufficiency; (3) history of bladder outlet obstruction; (4) obstructive gastrointestinal disorders; (5) history of radiotherapy in the pelvic region; (6) current bladder carcinoma; (7) history of severe chronic constipation; (8) injury of sacral peripheral nerves; (9) active lower urinary tract infection; (10) glaucoma; (11) decompensated Mellitus Diabetes; (12) chronic lung disease; (13) pregnancy and immediate puerperium; (14) pure stress urinary incontinence or mixed urinary incontinence with predominance of the stress component; (15) implantable pacemaker or defibrillator; (16) metal prostheses; (17) application of botulinum toxin to the bladder and / or pelvic muscles in the years before; (18) current TENS treatment in the pelvic,

lumbar and/or lower limbs; (19) intra uterine device; (20) cognitive impairment that impeding the execution of the proposed treatment; (21) unable to understand/sign informed consent. Additional exclusion criteria were: current treatment with ketoconazole, CYP3A4 inhibitors, antiarrhythmics, antipsychotics, tricyclic antidepressants, psychotropics, anticholinergics/ antispasmodics. No patient was receiving anticoagulant therapy or drugs that interfere with neuromuscular transmission.

2.2- Procedures

2.2.1- Intervention

The intervention was determined at random, with the patients allocated by randomization one out of two treatment groups: TTNS group or Placebo/Sham/Control group following a computer generated randomization list. Patients in both groups and investigators were blinded regarding the procedure used (TTNS or sham).

Participants underwent electrical stimulation with a portable stimulator powered by rechargeable battery developed by the Biomedical Engineering Service of Clinical Hospital of Porto Alegre. The system was micro-processed based on micro-controller with RISC architecture, which performed all the functions of control and processing the signals. As the main technical characteristics: a time-of-use counter has been implemented, which allowed the control of the effective time of use, that is, the time in which there was current circulation between the electrodes; safety devices and patient protection; and programming and downloading for USB interface.

We used two Silver Spike Point surface electrodes which were placed on the skin with conductive gel and attached to an ankle support brace connected to a portable stimulator for the patients to perform the treatment at home.

The electrodes was used unilaterally, fixed to the ankle support and the same used in the right lower limb of the patients. The negative pole was positioned laterally and later to the internal malleolus and positive on the medial aspect of the ipsilateral leg (on the tibia), approximately 5 cm above the anterior of the right lower limb of the patients. The rhythmic flexion of the second toe during the stimu-

lation determined the correct position of the negative electrode. The intensity level was set below the threshold that causes motor contraction because the patient should feel comfortable and no pain should occur during the procedure.

The adjusted stimulation parameters were: (1) stimulus frequency of 10Hz; (2) duration of the 200 μ s stimulus pulses; (3) stimulation / rest cycles; (4) current intensity adjusted to the maximum tolerable by the patient, which normally corresponds to 1.5 times the threshold needed to evoke toe flexion or toe tremor, from 0 to 100; MA at 1 K Ω load; (5) treatment / use time counter, allowing control of patient compliance during home use; (6) duration of therapy 20 min. The placebo group received a current with a frequency below the therapeutic threshold.

Patients received portable stimulation equipment and were instructed on their home use, every day for 12 weeks, with biweekly reviews in hospital to download the data. To facilitate adherence to the treatment, if the patient has locomotion difficulties to attend the revisions of the equipment, their relatives could come in their place.

2.2.2- Outcome Assessments

The preliminary assessment included baseline variables (clinical history and physical examination). All patients completed a 24-hour voiding diary reporting the daytime and nighttime urinary frequency, voided volumes, number of experienced urgency end urge urinary incontinence episodes, number of protections used and amount of fluid intake [19].

Patients also completed the standardized OAB-V8, a voiding questionnaire specifically developed for OAB diagnosis, which focuses on the symptomatology (severity) of the disease. Composed by eight questions with values ranging from zero to 50, the higher the score, the worse the OAB [20].

Patients' health-related quality of life (QoL) was assessed using the King's Health Questionnaire (KHQ), which has been validated to evaluate the impact of urinary frequency/urge and incontinence. The summary scores in 9 domains range from 0-100 with higher scores indicating greater impairment [21].

All these outcomes assessments were administered in a self-administered manner, before and after treatment.

The subjective improvement in symptoms was checked at the end of intervention. Posteriorly, patients were contacted by telephone to carry out the follow-up of the results. The patients were questioned at post-treatment months 1 and 3 to assess overall satisfaction with response to treatment. Response categories were: fully maintained, partially maintained, did not maintain the results.

2.3- Statistical Analysis

Baseline data were compared using T-tests for continuous measurements and Pearson Chi-Square and Fisher's Exact Test for categorical measurements. Changes in primary and secondary outcome measures from baseline to outcome were calculated and compared between treatment groups. Baseline versus after treatment (within-group analysis) and TTNS group versus placebo group (between-group analysis) were compared by Generalized Linear Models using the Wald Chi-Square test with a 95% confidence interval and the p value <0.005. All analyses were performed using SPSS Statics version 2.4.

The sample size (30 patients) was calculated through the Epi-Info program, with a significance level of 0.05 and a power of 90%.

3. Results

3.1- Baseline characteristics

The study enrolled 36 patients after 6 potential patients were eliminated because of lack of interest, logistical problems, or exclusion criteria according CONSORT Diagram (Figure 1). The final randomized sample consisted of 30 patients (15 TTNS group, 15 placebo group) whose baseline characteristics are shown in Table 1. There were no statistically significant differences between the two groups on any baseline characteristic.

3.2- Urinary Symptoms of Voiding Diary

Urinary Urgency and Urge Incontinence Episodes. *Within-group Analysis.* Patients from both groups showed improvement in urinary urgency, and urge incontinence episodes decreased from before treatment to after treatment (Table 2).

Between-group Analysis. Before treatment there were no between-group differences ($p=0.172$ and 0.098 respectively), however, after treatment, the electrical stimulation group presented a greater decrease of this symptom (Table 2).

Nighttime Urinary Frequency. *Within-group Analysis.* In the electrical stimulation group, the number of nighttime urinary frequency decreased from baseline to after treatment. In the placebo group there was no significant decrease (Table 2). *Between-group Analysis.* Before treatment there was no between-group differences ($p=0.415$), after treatment there were significant differences, demonstrating the improvement of TTNS group with the treatment (Table 2).

Daytime Urinary Frequency. *Within-group Analysis.* There were no differences in both groups before and after treatment in this symptom (Table 2). *Between-group Analysis.* We also did not observe significant differences in the comparison between-groups of this variable before ($p=0.210$) and after treatment (Table 2).

Use of incontinence protection. *Within-group Analysis.* In the electrical stimulation group, the number of incontinence protection decreased from baseline to after treatment. In the placebo group there was no significant decrease (Table 2). *Between-group Analysis.* Before treatment there was no between-group differences ($p=0.415$), after treatment TTNS group used a lower number of incontinence protections in relation to the control group (Table 2).

3.3- OAB-V8. *Within-group Analysis.* In the electrical stimulation group, the OAB-V8 scores decreased from baseline to after treatment. In the placebo group there was no significant decrease (Table 3). *Between-group Analysis.* Before treatment there was no between-group differences ($p=0.585$), after treatment there were significant differences, demonstrating that the results of the TTNS group were better compared to the placebo group (Table 3).

3.4- KHQ. *Within-group Analysis.* In the electrical stimulation group, seven of the nine KHQ domains (incontinence impact, role limitations, physical limitations, social limitations, emotions, sleep/energy, severity/coping with urinary symptoms and bladder problems symptom) increased after treatment. The placebo group after treatment increased in two KHQ domains (social limitations and severity/coping with urinary symptoms and bladder problems symptom). *Between-*

group Analysis. Before treatment there was no between-group differences in any of the domains ($p>0.005$), after treatment there were significant differences in five KHQ domains (incontinence impact, role limitations, physical limitations, social limitations and sleep/energy) demonstrating that the QoL scores the TTNS group were better compared to the placebo group (Table 3).

3.5- Subjective improvement in symptoms. At the end-of-treatment, 93.3% of patients in the TTNS group and 33.3% of those in the placebo group stated that they had improved with treatment ($p=0.002$). One month after treatment the patients in the TTNS group confirmed that 53.3%, 26.4% and 20%, respectively, maintained totally, partially, and did not maintain the results. In the 3-month follow-up 33.31% maintained totally, 46.7% partially maintained, and 20% did not maintained post-treatment results (90 days).

3.6- Adherence to home treatment. The mean number of sessions performed effectively by the patients during the three months of treatment in the ENTP group was 73.46 (maximum= 90, minimum= 35) and in the placebo/sham group was 82.4 sessions on average (maximum= 90; min= 45). Therefore, the percentage of adherence to treatment was 81.62% in the ENTP group and 91.55% in the placebo/sham group.

4. Discussion

This randomized clinical trial studied the effect of TTNS in woman with OAB secondary PD. Our results showed that patients in the TTNS group, in relation to baseline and to control group, experienced improvement in urinary symptoms, reduced urinary urgency, urinary incontinence episodes, decreased nighttime urinary frequency, use of incontinence protection, OAB-V8 and KHQ scores. A considerable placebo effect was also observed in this study, however our hypothesis superiority trial for de TTNS group was confirmed. The follow-up, allowed us to ascertain that subjective improvement in symptoms persisted at least partially up to 3 months after the end of treatment.

Recent review on neuromodulation in neurogenic bladder reported that the literature reports of TNS in the neurogenic bladder population is complicated by limited number of studies, small sample sizes, non-standard treatment plans, poor descriptions of the extent and severity of neurologic disease, and heterogeneous patient populations. In these studies the broad ranges of success are confounded by varying neurogenic patient populations and differing definitions of success used in each study, including clinical, urodynamic or quality of life parameters [22].

In this study, there were no differences between patients in the TTNS and placebo groups in terms of the demographic and clinical variables used for assessment of between-group homogeneity. Several studies have reported the efficacy of TNS in OAB. However, there are limited data on the subset of patients with PD, but preliminary studies are promising. We found few published studies on the treatment of OAB in PD with TNS [13-18], and some revisions that examined the success of TNS in a variety of different patient populations, including PD, Multiple System Atrophy (MSA), Spinal Cord Injury (SCI) and Multiple Sclerosis (MS) [10, 11, 12, 22].

Although these studies are demonstrating the efficacy and applicability of TNS in the treatment of OAB in PD [13-18], they present small samples, include other diseases and both sexes of patients. Of note, one of the study combined patients with PD and MSA [15], and other included men with benign prostatic hyperplasia in their samples [14, 16]. In addition, only one study was performed with a control group [25]. In contrast with these published articles our sample consisted only of women diagnosed with PD and there were no differences between the groups in the baseline characteristics that could influence treatment outcomes.

The basic neurophysiologic deficit of PD emanates from the brain through dopamine depletion and inability to activate tonic inhibition. Nocturia, frequency, urgency, and incontinence from detrusor overactivity are common because lesions in the substantia nigra disrupt the inhibitory effect of the substantia nigra and basal ganglia on the micturition reflex [2, 23].

In this study, patients that utilized TTNS and patients that utilized sham stimulation experienced significant improvements in several measures of urinary dysfunction. Both patients groups had a significant reduction in the number of urinary urgency and urge incontinence episodes in a 24-hour period. This placebo

effect was already expected and is a common finding in randomized trials. Although some clinical trials have shown only a modest placebo effect in PD, there is ample evidence for a strong placebo effect in this disorder. The biochemical bases of the placebo effect are still incompletely known [24].

In PD, the placebo effect is due, at least in part, to the release of dopamine in the striatum and might be related to reward mechanisms. According to this theory, brain dopamine release could be a common biochemical substrate for the placebo effect encountered in other medical conditions, such as pain and depression. Other neurotransmitters or neuropeptides, however, are also likely to be involved in mediating the placebo effect. Importantly, it should be emphasized that the only two studies to have focused on the placebo effect in PD found the effect to be strong [24, 25]. However, in our study, although we had a placebo effect, we were able to demonstrate better treatment results in the group using TTNS.

In addition, TTNS patients had significant improvements in the nighttime urinary frequency and use of incontinence protection. We did not expect that there would be a change in daytime urinary frequency, since baseline values were considered normal (up to 8 times a day) [19]. These results were consistent with previous studies conducted with different protocols of TNS in PD [16-18]. Kabay et al demonstrated improvements of at 12- week Percutaneous TNS treatment [18]. In another study, it was reported that TTNS is effective in the treatment of LUTS in patients with PD, which reduces urgency and nocturia episodes [17]. Mohamed et al observed a significant decrease in frequency and leakage episodes, but there was no decrease in nocturia [16].

Patients of TTNS group in the study reported improvement in the severity of OAB after treatment measured using OAB-V8. In our study, OAB-V8 scores were significantly more reduced in patients of TTNS group than placebo group after treatment. Which is consistent with 2 previous studies conducted with OAB-V8 that seemed to be reliable in reporting voiding symptoms of PD patients and their changes during a treatment previous protocol with TNS [17, 18].

OAB symptoms are also among the most common problems associated with decreased QoL of both PD patients and their caregivers [26]. QoL is a multi-dimensional construct, which consists of at least three broad domains: physical, mental and social and was assessed in this study by the KHQ [27]. The improve-

ment of the QoL of TTNS group patients was not only reported in general health perception and personal relationships of KHQ and there was a placebo effect, which was observed in a minority of items assessed. Impairment of QoL is the inevitable consequence of urinary incontinence and, in PD, it is aggravated by the motors and non-motors manifestations and also by complications caused by treatment with levodopa [7, 28]. Even so, the PD patients in this study reported improvement in different areas, their physical, emotional, social, domestic, besides those directly related to OAB symptoms.

Although we did not find studies that used KHQ to compare treatment results with TNS in the OAB in this patient population, there are two studies which demonstrated statistically significant improvements in health-related quality of life scores measured by the ICIQ-SF after TNS in PD [17, 18]. In other study, Malone-Lee et al used the SF36 and KHQ to compare tolterodine and oxybutynin for treatment of both men and women with detrusor instability and PD. Significant improvements were seen in KHQ scores. As occurred in our study for both treatments in all domains other than personal relationships and general health perceptions improved significantly after 10 weeks of treatment with either medication [29].

This study demonstrated a positive effect using TTNS on also subjective measures of OAB symptoms after treatment and in 1 and 3 months of follow-up. In this study, TTNS was an appropriate alternative in the PD patient population which is consistent with two previous studies conducted which found 83–89% improvement in subjective symptoms at the end of treatment, one only with patients with PD and the other with MSA included [14, 15]. A recent systematic review examined the success of TNS in a variety of different patient populations, including MS and PD, with mixed findings on success rates ranging from approximately 40% for OAB [11]. Another study that examined urodynamic outcomes in a mostly neurogenic population with detrusor overactivity (MS, SCI and PD) determined that TNS was considered to be “positive” in 50% of patients [10]. None of these studies followed-up the results after the end of treatment.

An important aspect of the present study was the conduction of follow-up, which allowed us to ascertain that subjective improvement in symptoms persisted partially up to 3 months after the end of treatment. Possibly, discontinuous therapy with intervals is necessary in patients with OAB treated successfully by TNS in PD

to totally maintain the results. Larger longer periods of observation are warranted to fully assess efficacy of treatment and for standardization of the technique in PD patients. However, long-term follow-up is needed for planning to maintenance protocols [30].

Therapy for OAB includes non-pharmacologic, pharmacologic and surgery interventions. We did not find studies comparing TTNS with other modalities of OAB treatment in PD. In this study, TTNS was considered an effective and safe treatment method for OAB in PD and is not associated with side effects. Improvement of bladder storage capacity can be achieved by spinal cord neuromodulation at the S3 level, whether by means of sacral stimulation or by TNS. Electrical stimulation inhibits bladder activity by depolarization of sacral and lumbar somatic afferent fibers via the posterior tibial nerve, which has synaptic projections to the sacral micturition center, and probably exerts its neuromodulatory effects in this region by central inhibition of pre-ganglionic motor neurons to the bladder [30].

Finally, we do not have yet a standardized of treatment for case OAB secondary to PD [9, 12, 22]. The studies that were conducted in PD in the treatment of OAB with TNS used different stimulation protocols which makes it difficult to compare the therapies and may bias the results. The wave frequencies ranged from 10 to 20 Hz. The majority of studies used the percutaneous and only two the transcutaneous technique. Applications were unilateral, two to three times a week during five to twelve weeks, each session with a 20-to-30 minutes duration [13-18]. We did not find any work comparing percutaneous versus transcutaneous, unilateral versus bilateral, frequencies 10 Hz versus 20 Hz in PD.

The limitations of this study include that it was performed at a single institution and a relatively small sample size. In addition, we did not use a bladder diary in follow-up. The patients could have completed a voiding diary at 30 and 90 days to investigate urinary symptoms. Intervals of follow-up could have been greater. We could have followed the patients over a year after the treatment, with intervals of 3, 6, 9 and 12 months, using the voiding diary parameters to re-evaluate the results and planning to maintenance protocols.

In conclusion, our findings suggest that TTNS is a valid alternative for treatment of OAB in female patients with PD. It is a non-invasive procedure, it is not associated with any adverse effects, easy application, local mode of action and

high efficacy. These results, taken together with those presented elsewhere in the literature, point to a need for clinical trials with larger sample sizes and multi-centric study to better define the role of TTNS in the treatment of OAB in PD patients.

Compliance with ethical standards.

Conflicts of interest: None.

REFERENCES ARTICLE

1. Winge K, Fowler CJ. Bladder dysfunction in Parkinsonism: mechanism, prevalence, symptoms and management. *Mov Disord.* 2006; 21:737. doi:10.1002/mds.20867
2. Fowler CJ. Update of the neurology of Parkinson's disease. *Neurourol Urodyn.* 2007; 26:103. doi:10.1002/nau.20371
3. Araki I, Kitahara M, Oida T, Kuno S. Voiding dysfunction and Parkinson's disease: urodynamic abnormalities and urinary symptoms. *J Urol* 2000. 164: 1640-3. doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)67048-6](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)67048-6)
4. Sakakibara R, Uchiyama T, Yamanishi T, Shirai K, Hattori T. Bladder and bowel dysfunction in Parkinson's disease. *J. Neural Transm.* 2008; 115: 443–60. doi: 10.1007/s00702-007-0855-9
5. Sakakibara R, Fuyuki T, Takeki N, Yamamoto T, Uchiyama T, Yamanishi T, Yank M, Aiba YTY. Bladder function of patients with Parkinson's Disease. *International Journal of Urology.* 2014; 21:630-646. doi: 10.1111/iju.12421
6. Winge, Skau AM, Stimpel H, Nielsen KK, Werdelin L. Prevalence of bladder dysfunction in Parkinson disease. *Neurourol Urodyn.* 2006; 25:116-22. doi: 10.1002/nau.20193
7. Sammour ZM, Gomes CM, Barbosa ER, et al. Voiding dysfunction in patients with Parkinson's disease: impact of neurological impairment and clinical parameters. *Neurourol Urodyn.* 2009; 28:510–5. doi: 10.1002/nau.20681
8. Burks FN, Bui DT, Peters KM. Neuromodulation and the neurogenic bladder. *Urol Clin North Am.* 2010; 37(4):559–65. doi: 10.1016/j.ucl.2010.06.007
9. Cone EB, Ellsworth P. Neurogenic detrusor overactivity: an update on management options. *R I Med J.* 2013; 96(4):38–40. doi: No doi found.
10. Amarenco G, Ismael SS, Even-Schneider A, Raibaut P, Demaille-Wlodka S, Parrate B, et al. Urodynamic Effect of Acute Transcutaneous Posterior Tibial Nerve Stimulation in Overactive Bladder. *J Urol.* 2003; 169:2210-5. doi: 10.1097/01.ju.0000067446.17576.bd
11. Gaziev G, Topazio L, Iacovelli V, et al. Percutaneous Tibial Nerve Stimulation (PTNS) efficacy in the treatment of lower urinary tract dysfunctions: a systematic review. *BMC Urol.* 2013; 13:61. doi: 10.1186/1471-2490-13-61
12. Charles R. Powell, CR. Status of Tibial Nerve Stimulation for Overactive Bladder. *Curr Bladder Dysfunct Rep.* 2012; 7:59–65. doi:10.1007/s11884-011-0113-8

13. Krivoborodov, GG, Gekht AB, Korshunova ES. Tibial neuromodulation in the treatment of neurogenic detrusor hyperactivity in patients with Parkinson's disease. *Urologia*. 2006; 4:3-6. doi: No doi found.
14. Kabay SC, et al. Acute urodynamic effects of percutaneous posterior tibial nerve stimulation on neurogenic detrusor overactivity in patients with Parkinson's disease. *Neurourol Urodyn*. 2009; 28(1):62–7. doi: 10.1002/nau.20593
15. Ohannessian A, Kaboré FA, Agostini A, Lenne Aurier K, Witjas T, Azulay JP, et al. Transcutaneous tibial nerve stimulation in the overactive bladder syndrome in patients with Parkinson's syndromes. *Prog Urol*. 2013; 23(11):936–9. doi: 10.1016/j.purol.2013.07.004
16. Mohamed Y. El-Senousy ; Ehab S. Mohammed ; Hazem A. Fayed ; Ehab A. El-Seidy ; Mohamed K.Khalil ; Mohamed Abo El-Enen ; Maged M. Ragab ; Mohamed Elnady ; Mohamed R. Taha ; Efficacy of Posterior Tibial Nerve Stimulation on Detrusor Overactivity of Idiopathic Parkinson's Disease Patients Clinical and Urodynamic Evaluation. *Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry & Neurosurgery*. 2013; 50(3):265-271. doi: No doi found.
17. Perissinotto MC, D'Ancona CA, Lucio A, et al. Transcutaneous tibial nerve stimulation in the treatment of lower urinary tract symptoms and its impact on health-related quality of life in patients with Parkinson disease: a randomized controlled trial. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2015; 42:94-99. doi: 10.1097/WON.0000000000000078
18. Kabay S, Canbaz Kabay S, Cetiner M, Mestan E, Sevim M, Ayas S, Ozden H, Ozisik Karaman H. The Clinical and Urodynamic Results of Percutaneous Posterior Tibial Nerve Stimulation on Neurogenic Detrusor Overactivity in Patients With Parkinson's Disease. *Urology*. 2016; 87:76-81. doi:10.1016/j.urology.2015.09.026.
19. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, et al. An International Urogynaecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn*. 2010; 29:4–20. doi: 10.1007/s00192-016-3123-4
20. Acquadro C, Kopp Z, Coyne KS, Corcos J, Tubaro A, Choo MD, et al. Translating overactive bladder questionnaires in 14 languages. *Urology*. 2006; 67:536–540. doi: 10.1016/j.urology.2005.09.035
21. Reese PR, Pleil AM, Okano GJ, et al. Multinational study of reliability and validity of the King's Health Questionnaire in patients with overactive bladder. *Qual Life Res*. 2003; 12(4):427Y442. doi: 10.1023/A:1023422208910
22. Sanford MT, Suskind AM. Neuromodulation in neurogenic bladder. *Translational Andrology and Urology*. 2016; 5(1):117-126. doi: 10.3978/j.issn.2223-4683.2015.12.01

23. Winge K, Friberg L, Werdelin L, Nielsen KK, Stimpel H. Relationship between nigrostriatal dopaminergic degeneration, urinary symptoms, and bladder control in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2005; 12:842–850. doi: 10.1111/j.1468-1331.2005.01087.x
24. de la Fuente-Fernández, R; Jon Stoessl A. The placebo effect in Parkinson's disease. *Trends Neurosci*. 2002; 25(6):302-6. doi: doi.org/10.1016/S0166-2236(02)02181-1
25. Shetty, N, Friedman, JH, Kieburtz, K, Marshall, FJ, Oakes, D. The placebo response in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*. 1999; 22(4):207-12. doi: No doi found.
26. Campos-Sousa RN, Quagliato E, da Silva B, de Carvalho RM, Ribeiro SC, de Carvalho MDF. Urinary symptoms in Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 61:359-63. doi: No doi found.
27. Kelleher, C. Quality of life and urinary incontinence. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2000; 14(2):363-379. doi: <https://doi.org/10.1053/beog.1999.0079>
28. van der Pal F, van Balken MR, Heesakkers JP, et al. Correlation between quality of life and voiding variables in patients treated with percutaneous tibial nerve stimulation. *BJU Int*. 2006; 97:113–6. doi: 10.1111/j.1464-410X.2006.05860.x
29. Malone-Lee JG, Eriksson M, Olofsson S & Lidberg M. UK/Eire Tolterodine versus oxybutynin Study group. The comparative tolerability and efficacy of tolterodine 2 mg bd versus oxybutynin 2.5/5 mg bd in the treatment of the overactive bladder. *Proceedings of the ICS*. 1998; 220:163-164. doi: No doi found.
30. Skeil D, Thorpe AC. Transcutaneous electrical nerve stimulation in the treatment of neurological patients with urinary symptoms. *BJU Int*. 2001; 88:899-908. doi: 10.1046/j.1464-4096.2001.02422.x

FIGURE

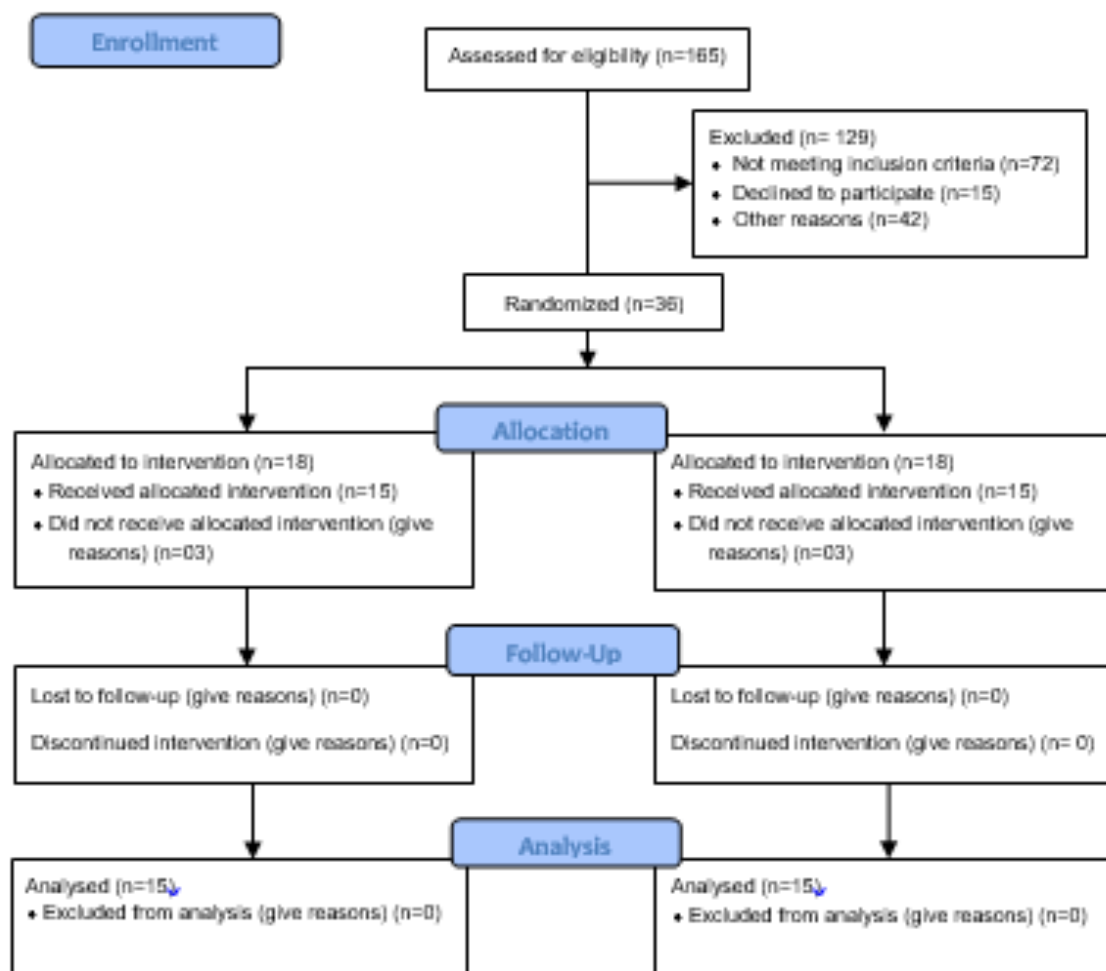


Figure 1 - CONSORT Diagram

TABLES

Table 1. Baseline Characteristics of patients

Characteristics	TTNS Group (N=15)	Placebo Group (N=15)	P Value
Age, Years (mean±_SD)	64.2±2.5	68.2±2.3	0.259
PD Characteristics			
Duration, years (mean±_SD)	7.6±1.2	9.1±1.3	0.411
H&Y n(%)			0.620
I	3(20)	4(27)	
II	5(33)	2(13)	
III	7(47)	8(53)	
IV	0(0)	1(7)	
Urinary Characteristics n(%)			
Urinary Urgency	15(100)	15(100)	1.000
Urge Incontinence	15(100)	14(93)	1.000
Polaciuria	7(47)	9(60)	0.714
Nocturia	14(93)	15(100)	1.000
Nocturnal Enuresis	10(67)	7(47)	0.461
Use of incontinence protection	13(87)	15(100)	0.483
Obstetrical-gynecologist Characteristics n(%)			
Menopause	13(87)	15/(100)	0.483
Gestations	15/(100)	12/(80)	0.224
Normal Birth	11(73)	9/(60)	0.699
Cesarean sections	8(53)	5/(33)	0.461
Pelve Organ prolapse	4(27)	4(27)	1.000
Previous Pelvic Surgeries	6(40)	5(33)	1.000
Clinical Characteristics n(%)			

Body Mass Index (mean±_SD)	27.9±1.7	28.9±1.9	0.682
Obesity	3(20)	5(33)	0.109
Urinary tract infections	4(27)	1(7)	0.330
Diabetes Melitus	3(20)	3(20)	1.000
Hypertension	10(67)	12(80)	0.682
Diuretic Use	3(20)	4(27)	1.000
Constipation	13(87)	8(53)	0.109
Smoking	1(7)	0(0)	1.000

Table 2. Urinary Symptoms of Voiding Diary before treatment (baseline) and after treatment (3 months).

Urinary Symptoms	TTNS Group (N=15)		Placebo Group (N=15)		P value
	Before	After	Before	After	
Urinary Urgency Episodes	4.5±2.1	1.0±1.2	5.6±2.3	3.8±1.8	P1: 0.000 P2: 0.002 P3: 0.172 P4: 0.000
Urge Incontinence Episodes	3.1±1.4	0.5±0.6	4.0±1.5	2.5±1.6	P1: 0.000 P2: 0.000 P3: 0.096 P4: 0.000
Daytime urinary frequency	7.3±0.9	7.0±0.5	6.6±2.2	7.1±1.8	P1: 0.102 P2: 0.059 P3: 0.210 P4: 0.884
Nighttime urinary frequency	3.4±1.1	0.9±0.6	3.7±2.0	2.6±1.1	P1: 0.000 P2: 0.006 P3: 0.415 P4: 0.000
Number of incontinence protection	4.0±0.8	1.3±1.2	4.5±1.4	3.3±1.9	P1: 0.000 P2: 0.048 P3: 0.415 P4: 0.000

Values expressed as mean and standard deviation.

P1: Within-group analysis 1- to compare baseline vs after treatment of TTNS group.

P2: Within-group analysis 2- to compare baseline vs after treatment of Placebo group.

P3: Between-group analysis 1- to compare TTNS group vs placebo group before treatment.

P4: Between-group analysis 2- to compare TTNS group vs placebo group after treatment.

Table 3. OAB-V8 and KHQ before treatment (baseline) and after treatment (3 months)

Variable	TTNS Group (N=15)		Placebo Group (N=15)		P value
	Before	After	Before	After	
OAB-V8	27.8 \pm 8.9	15.0 \pm 6.9	29.4 \pm 8.4	25.9 \pm 8.1	P1: 0.000 P2: 0.008 P3: 0.585 P4: 0.000
KHQ					
General Health Perception	58.3 \pm 18.1	48.3 \pm 11.4	58.3 \pm 18.1	61.7 \pm 20.8	P1: 0.011 P2: 0.521 P3: 1.000 P4: 0.025
Incontinence Impact	88.9 \pm 20.6	40.0 \pm 18.7	82.2 \pm 21.3	68.9 \pm 26.7	P1: 0.000 P2: 0.011 P3: 0.367 P4: 0.000
Role Limitations	55.6 \pm 30.0	23.3 \pm 16.4	64.4 \pm 26.7	57.8 \pm 25.1	P1: 0.000 P2: 0.217 P3: 0.374 P4: 0.000
Physical Limitations	54.4 \pm 37.0	23.3 \pm 18.6	71.1 \pm 25.6	62.2 \pm 22.2	P1: 0.000 P2: 0.072 P3: 0.137 P4: 0.000
Social Limitations	42.2 \pm 32.6	16.3 \pm 14.5	60.0/31.1	48.1 \pm 28.6	P1: 0.000 P2: 0.001 P3: 0.114 P4: 0.000
Personal Relationships	7.8 \pm 18.8	5.6 \pm 12.1	4.4 \pm 9.9	3.3 \pm 9.3	P1: 0.668 P2: 0.301 P3: 0.529 P4: 0.559
Emotions	58.5 \pm 38.4	23.0 \pm 19.9	47.4 \pm 28.9	33.3 \pm 30.6	P1: 0.001 P2: 0.104 P3: 0.354 P4: 0.254
Sleep/Energy	57.8 \pm 26.7	23.3 \pm 13.8	71.1 \pm 34.8	56.7 \pm 26.6	P1: 0.000 P2: 0.008 P3: 0.222 P4: 0.000
Severity with urinary symptoms	75.0 \pm 19.4	35.6 \pm 27.6	76.1 \pm 19.4	51.1 \pm 24.2	P1: 0.000 P2: 0.000 P3: 0.871 P4: 0.089

Values expressed as mean and standard deviation.

P1: Within-group analysis 1- to compare baseline vs after treatment of TTNS group.

P2: Within-group analysis 2- to compare baseline vs after treatment of Placebo group.

P3: Between-group analysis 1- to compare TTNS group vs placebo group before treatment.

P4: Between-group analysis 2- to compare TTNS group vs placebo group after treatment.
OVA-V8= Overactive Bladder-V8; KHQ= King's health questionnaire;

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste trabalho, utilizamos a ETNTP para tratar os sintomas da SBHN em mulheres com DP e evidenciamos que a aplicação desta técnica apresenta bons resultados nesta população de pacientes.

No entanto, viver com DP e a SBHN associada a esta condição é um desafio a mais para os pacientes e seus cuidadores. A DP ainda não tem cura e apesar dos avanços com o tratamento a progressão dos sintomas não pode ser evitada, manifestando-se pelo aumento da imobilidade, bradicinesia, rigidez, risco de quedas, e quando associada aos sintomas de incontinência urinária, noctúria, polaciúria e urgência miccional geram grande impacto na qualidade de vida, levando ao isolamento social, dependência funcional, uso de fraldas, sofrimento, ansiedade, depressão, entre outros.

Além disso, as pessoas com DP têm dificuldades de comparecer aos atendimentos, por suas limitações físicas decorrentes da própria patologia e nesse sentido a técnica domiciliar de ENTP proposta neste trabalho foi benéfica para as pacientes, pois as mesmas conseguiram fazer o tratamento em suas casas, sem precisar se deslocar todos os dias para as sessões de estimulação e as revisões do equipamento podiam ser realizadas pelos seus familiares, o que pode ter facilitado a adesão e resultados do tratamento.

Diante da cronicidade e progressão da doença, esperamos que os resultados do nosso trabalho possam contribuir para o portador da DP conviver melhor com a doença e sintomas da SBHN, já que a cura da DP ainda é desconhecida.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Com base no exposto, nossas projeções futuras específicas para esta pesquisa é aumentar o tempo de seguimento das pacientes, realizando-o a curto prazo (imediatamente após o fim do tratamento e três meses após) e a longo-prazo (um ano pós-tratamento); buscando identificar a necessidade de manutenção.

Acreditamos que devido à inexistência da cura desta doença, a qualidade de vida deve se tornar a prioridade no tratamento desses pacientes. Assim, esperamos que este trabalho possa servir como ponto de partida para clínicos e pesquisadores, e como subsídio para disponibilizar os equipamentos de ENTP domiciliar para os pacientes com DP, através de políticas públicas e/ou preços acessíveis em um futuro próximo, podendo contribuir para que essas pessoas vivam melhor dentro das limitações impostas pela doença.

ANEXOS E APÊNDICES

Anexo 1- King's Health Questionnaire (KHq)

CONFIDENCIAL 1

Nome do Investigador	Número do Investigador	Número do Paciente	Data: ____/____/____ dia mês ano																																																
Nome do Paciente:																																																			
Pesquisa:																																																			
Versão em Português do "King's Health Questionnaire"																																																			
1. Como você descreveria sua saúde no momento?	<input type="checkbox"/>	Muito boa																																																	
	<input type="checkbox"/>	Boa																																																	
	<input type="checkbox"/>	Regular																																																	
	<input type="checkbox"/>	Ruim																																																	
	<input type="checkbox"/>	Muito ruim																																																	
2. Quanto você acha que o seu problema de bexiga afeta sua vida?	<input type="checkbox"/>	Nem um pouco																																																	
	<input type="checkbox"/>	Um pouco																																																	
	<input type="checkbox"/>	Moderadamente																																																	
	<input type="checkbox"/>	Muito																																																	
<p>Gostaríamos de saber quais são seus problemas de bexiga e quanto eles afetam você. Da lista abaixo, escolha somente aqueles que você apresenta atualmente. Exclua os problemas que não se aplicam a você.</p> <p>Quanto que os problemas afetam você?</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Um pouco</th> <th>Moderadamente</th> <th>Muito</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>a. FREQUÊNCIA (ir ao banheiro para urinar muitas vezes)</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>b. NOCTÚRIA (levantar à noite para urinar)</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>c. URGÊNCIA (um forte desejo de urinar e difícil de seguras)</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>d. URGE-INCONTINÊNCIA (vontade muito forte de urinar, com perda de urina antes de chegar ao banheiro)</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>e. INCONTINÊNCIA URINÁRIA DE ESFORÇO (perda urinária que ocorre durante a realização de esforço físico como tossir, espirrar, correr, etc.)</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>f. ENURESE NOTURNA (urinar na cama, à noite, durante o sono)</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>g. INCONTINÊNCIA DURANTE RELAÇÃO SEXUAL (perda urinária durante relação sexual)</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>h. INFECÇÕES URINÁRIAS FREQUENTES</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>i. DOR NA BEXIGA</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>j. DIFICULDADE PARA URINAR</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>k. VOCÊ TEM ALGUMA OUTRA QUEIXA? QUAL? _____</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>					Um pouco	Moderadamente	Muito	a. FREQUÊNCIA (ir ao banheiro para urinar muitas vezes)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	b. NOCTÚRIA (levantar à noite para urinar)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	c. URGÊNCIA (um forte desejo de urinar e difícil de seguras)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	d. URGE-INCONTINÊNCIA (vontade muito forte de urinar, com perda de urina antes de chegar ao banheiro)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	e. INCONTINÊNCIA URINÁRIA DE ESFORÇO (perda urinária que ocorre durante a realização de esforço físico como tossir, espirrar, correr, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	f. ENURESE NOTURNA (urinar na cama, à noite, durante o sono)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	g. INCONTINÊNCIA DURANTE RELAÇÃO SEXUAL (perda urinária durante relação sexual)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	h. INFECÇÕES URINÁRIAS FREQUENTES	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	i. DOR NA BEXIGA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	j. DIFICULDADE PARA URINAR	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	k. VOCÊ TEM ALGUMA OUTRA QUEIXA? QUAL? _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Um pouco	Moderadamente	Muito																																																
a. FREQUÊNCIA (ir ao banheiro para urinar muitas vezes)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																
b. NOCTÚRIA (levantar à noite para urinar)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																
c. URGÊNCIA (um forte desejo de urinar e difícil de seguras)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																
d. URGE-INCONTINÊNCIA (vontade muito forte de urinar, com perda de urina antes de chegar ao banheiro)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																
e. INCONTINÊNCIA URINÁRIA DE ESFORÇO (perda urinária que ocorre durante a realização de esforço físico como tossir, espirrar, correr, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																
f. ENURESE NOTURNA (urinar na cama, à noite, durante o sono)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																
g. INCONTINÊNCIA DURANTE RELAÇÃO SEXUAL (perda urinária durante relação sexual)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																
h. INFECÇÕES URINÁRIAS FREQUENTES	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																
i. DOR NA BEXIGA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																
j. DIFICULDADE PARA URINAR	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																
k. VOCÊ TEM ALGUMA OUTRA QUEIXA? QUAL? _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																

A seguir, estão algumas das atividades diárias que podem ser afetadas por seu problema de bexiga. Quanto seu problema de bexiga afeta você? Nós gostaríamos que você respondesse cada questão, escolhendo a resposta que mais se aplica a você.

Limitações de atividades diárias	Nem um pouco	Um pouco	Moderadamente	Muito	
3a. Quanto o seu problema de bexiga afeta seus afazeres domésticos como limpar a casa, fazer compras, etc...?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
3b. Quanto o seu problema de bexiga afeta seu trabalho ou suas atividades diárias fora de casa?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Limitações físicas e sociais	Nem um pouco	Um pouco	Moderadamente	Muito	
4a. Seu problema de bexiga afeta suas atividades físicas como andar, correr, praticar esportes, fazer ginástica, etc...?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
4b. Seu problema de bexiga afeta suas viagens?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
4c. Seu problema de bexiga limita sua vida social?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
4d. Seu problema de bexiga limita seu encontro ou visita a amigos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Relações Pessoais	Não aplicável	Nem um pouco	Um pouco	Moderadamente	Muito
5a. Seu problema de bexiga afeta o relacionamento com seu parceiro?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5b. Seu problema de bexiga afeta sua vida sexual?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5c. Seu problema de bexiga afeta sua vida familiar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Emoções	Nem um pouco	Um pouco	Moderadamente	Muito	
6a. Seu problema de bexiga faz com que você se sinta deprimida?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
6b. Seu problema de bexiga faz com que você se sinta ansiosa ou nervosa?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
6c. Seu problema de bexiga faz você sentir-se mal consigo mesma?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sono e disposição	Nunca	Às vezes	Freqüentemente	O tempo todo	
7a. Seu problema de bexiga afeta seu sono?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
7b. Você se sente esgotada ou cansada?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Medidas de gravidade

Você faz algumas das seguintes coisas? E se faz, quanto? Nunca Às vezes Frequentemente O tempo todo

8a. Você usa forros ou absorventes para se manter seca?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8b. Toma cuidado com a quantidade de líquidos que bebe?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8c. Troca suas roupas íntimas quando elas estão molhadas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8d. Preocupa-se com a possibilidade de cheirar urina?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8e. Fica envergonhada por causa do seu problema de bexiga?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Muito obrigado. Agora veja se você deixou de responder alguma questão.

Apêndice 1- Formulário de Coleta de Dados

1. Dados de Identificação do paciente

Nome: _____

Número prontuário: _____

Telefones: _____

Data de nascimento: _____

2. Doença de Parkinson

Data do diagnóstico: _____

Principais sintomas: () Rigidez () Bradicinesia () Tremor () Quedas

Medicamentos em uso: _____

Escala de Estágio de Incapacidade de Hoehn e Yahr (Quadro 1): _____

3. Síndrome da Bexiga Hiperativa Neurogênica

3.1- Sintomas

Data de Início: _____

Urgência: 1-Sim () 2- Não()

Urge-incontinência: 1-Sim () 2- Não()

Poliúria: 1-Sim () 2- Não()

Noctúria: 1-Sim () 2- Não()

Enurese: 1-Sim () 2- Não()

Irritantes Vesicais: 1-Sim () _____ 2- Não()

Proteção: 1-Sim () _____ 2- Não()

3.2- Fatores agravantes

IUE: 1-Sim () _____ 2- Não()

Constipação: 1-Sim () _____ 2- Não()

Tabagismo: 1-Sim () _____ 2- Não()

Obesidade: 1-Sim () 2- Não() – Peso: _____ Altura: _____ IMC: _____

Menopausa: 1-Sim () _____ 2- Não()

Gestação: 1-Sim () _____ 2- Não()

Parto Normal: 1-Sim () _____ 2- Não()

Episiotomia: 1-Sim () 2- Não()

POP: 1-Sim () _____ 2- Não()

Cesárea: 1-Sim () _____ 2- Não()

Cirurgias uroginecológicas: 1-Sim () _____ 2- Não()

Comorbidades: (1)HAS (2)DM

4. AVALIAÇÕES

AVALIAÇÃO INICIAL

Data: _____

1. Questionários (Anexos 1 e 2)

2. Diário Miccional (Anexo 3)

Urgência: 1-Sim () 2- Não()
Número de perdas diurnas: ()
Número de perdas noturnas: ()
Número de micções diurnas ()
Número de micções noturnas ()
Irritantes vesicais: 1-Sim () 2- Não()

AVALIAÇÃO FINAL

Data: _____

3. Questionários (Anexos 1 e 2)

4. Diário Miccional (Anexo 3)

Urgência: 1-Sim () 2- Não()
Número de perdas diurnas: ()
Número de perdas noturnas: ()
Número de micções diurnas ()
Número de micções noturnas ()
Irritantes vesicais: 1-Sim () 2- Não()

Apêndice 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título: *TRATAMENTO DA SÍNDROME DA BEXIGA HIPERATIVA NEUROGÊNICA FEMININA NA DOENÇA DE PARKINSON ATRAVÉS DA ESTIMULAÇÃO DO NERVO TIBIAL POSTERIOR*

Você está sendo convidado (a) a participar do projeto de pesquisa acima descrito, que tem por objetivo verificar os resultados de um método de tratamento para problemas urinários relacionados à Doença de Parkinson.

Em caso de aceitação em participar do estudo o senhor (a) será sorteado para um de dois grupos de tratamento. Os dois grupos utilizarão uma tornozeleira que aplicará uma pequena corrente elétrica na região do tornozelo, porém, a frequência da corrente elétrica nos dois grupos será diferente.

Participando do estudo em qualquer um dos dois grupos, o senhor (a) terá que retornar ao hospital a cada duas semanas para avaliação de como está indo o tratamento e neste momento poderá esclarecer eventuais dúvidas. Na primeira consulta o senhor (a) será orientado em como utilizar a tornozeleira com o estimulador e levará consigo todo o material necessário para realizar o tratamento em casa. A utilização da tornozeleira deverá ser realizada em sua residência diariamente. No início e ao final do tratamento, que terá a duração de 12 semanas, o senhor(a) responderá um questionário com perguntas sobre os sintomas relacionados às perdas de urina. Após 30 e 90 dias do término do tratamento iremos telefonar para sua residência para saber como o senhor(a) está em relação ao tratamento.

A participação neste estudo poderá ou não trazer benefício direto ao senhor (a), mas, os resultados do estudo poderão contribuir para um maior conhecimento sobre tratamento dos problemas urinários presentes na Doença de Parkinson e poderá auxiliar na realização de estudos futuros.

O tratamento ao qual o senhor (a) será submetido tem riscos mínimos, porém podem acontecer alguns desconfortos, como: (1) Irritação na região da pele onde serão aplicados os eletrodos de eletroestimulação; (2) Sensação de

formigamento ou choques, sem dor, na área onde será aplicada a eletroestimulação (durante o tempo programado do equipamento); (3) Possibilidade de alteração do hábito intestinal; (4) Possibilidade de persistência dos sintomas da bexiga hiperativa e/ou incontinência urinária. Os pesquisadores se responsabilizarão pelo atendimento a qualquer dano decorrente da participação do estudo.

A participação nesse estudo é totalmente voluntária, e sua não participação ou desistência após ingressar no estudo não implicará em nenhum tipo de prejuízo no atendimento que o senhor (a) recebe na instituição.

Sua participação no estudo acarretará custos somente com seu transporte até o hospital e não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação no estudo.

Os pesquisadores se comprometem em manter a confidencialidade dos seus dados de identificação pessoal e os resultados do estudo serão divulgados de maneira agrupada sem a sua identificação pessoal.

Todas as dúvidas poderão ser esclarecidas antes e durante o curso da pesquisa, através do contato do pesquisador responsável, Dr^o José Geraldo Lopes Ramos, ginecologista do Ambulatório de Uroginecologia do HCPA pelo telefone (51) 3359-8000, pelo seu médico neurologista Dr^o Carlos Roberto de Mello Rieder (51) 3359-8117 e pela pesquisadora Tatiane Gomes de Araujo, (51) 3289-3340 a qualquer momento que necessitar de ajuda ou tiver dúvidas quanto a utilização do equipamento.

O Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA poderá ser contatado para esclarecimentos e dúvidas, através do telefone (51) 3359-7640, das 8h às 17hs de segunda a sextas feiras.

Este documento foi elaborado em duas vias, sendo que uma delas ficará com o senhor (a) e a outra mantida por nós pesquisadores.

Nome do participante: _____

Assinatura: _____

Nome do responsável: _____

Assinatura: _____

Nome do pesquisador: _____

Assinatura: _____

Local e data: _____

Apêndice 3 – Equipamento De ETNTP Utilizado No Estudo



Figura 1 - Eletrodos



Figura 2 - Tornozeleira



Figura 3 - Estimulador



Figura 4 – Equipamento completo



Figura 5 – Pasta do equipamento



CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial*

Section/ Topic	Item No Checklist item	Re- ported on page No
Title and abstract		
	1a Identification as a randomised trial in the title	59
	1b Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	60-61
Introduction		
Back-ground and objectives	2a Scientific background and explanation of rationale	62
	2b Specific objectives or hypotheses	62-63
Methods		
Trial design	3a Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	63
	3b Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	63-64
Participants	4a Eligibility criteria for participants	63-64
	4b Settings and locations where the data were collected	63-64
Interventions	5 The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	64-65
Outcomes	6a Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	65-66
	6b Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	65-66
Sample size	7a How sample size was determined	66
	7b When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	-
Randomisation:		

Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	64
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	64
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	64
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	64
Blinding	11	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	-
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	-
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	66
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	66
Results			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	66—68
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	66
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	66
	14b	Why the trial ended or was stopped	66
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	78-80

Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	66-68
Outcomes and estimation	17 a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	66-68
	17 b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	66-68
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	-
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	66-68
Discussion			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	68-72
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	71-72
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	68-72
Other information			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	63
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	-
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	60

*We strongly recommend reading this statement in conjunction with the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration for important clarifications on all the items. If relevant, we also recommend reading CONSORT extensions for cluster randomised trials, non-inferiority and equivalence trials, non-pharmacological treatments, herbal interventions, and pragmatic trials. Additional extensions are forthcoming: for those and for up to date references relevant to this checklist, see www.consort-statement.org.

