

Ronaldo Alvarenga Álvares

INJEÇÃO DE TOXINA BOTULÍNICA INTRADETRUSORA NO TRATAMENTO DE  
BEXIGA NEUROGÊNICA REFRATÁRIA A ANTICOLINÉRGICOS: INFLUÊNCIA  
DA URODINÂMICA E MORFOLOGIA VESICAL

Belo Horizonte

2014

Ronaldo Alvarenga Álvares

INJEÇÃO DE TOXINA BOTULÍNICA INTRADETRUSORA NO  
TRATAMENTO DE BEXIGA NEUROGÊNICA REFRATÁRIA A  
ANTICOLINÉRGICOS: INFLUÊNCIA DA URODINÂMICA E  
MORFOLOGIA VESICAL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção de título de Mestre.

Área de concentração: Anatomofisiopatogenia cirúrgica

Linha de Pesquisa: motilidade do músculo liso

Orientador: Prof. Dr Marcelo Dias Sanches

Co-Orientadora: Profa. Dra Ivana Duval de Araujo

Belo Horizonte

2014

Alvares, Ronaldo Alvarenga

Injeção de toxina botulínica intradetrusora no tratamento de bexiga neurogênica refratária a anticolinérgicos: influência da urodinâmica e morfologia vesical./Ronaldo Alvarenga Alvares.- 2014

Orientador: Marcelo Dias Sanches

Co- Orientadora: Ivana Duval de Araújo

Tese (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Bexiga neurogênica. 2. Anticolinérgicos. 3. Toxina Botulínica A.  
4. Urodinâmica. 5. Cistografia. 6. Qualidade de vida. 8. Dissertações acadêmicas. I. Sanches, Marcelo Dias.II. Araújo, Ivana Duval.  
III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV.  
Título

Ronaldo Alvarenga Álvares

INJEÇÃO DE TOXINA BOTULÍNICA INTRADETRUSORA NO TRATAMENTO DE BEXIGA NEUROGÊNICA  
REFRATÁRIA A ANTICOLINÉRGICOS: INFLUÊNCIA DA URODINÂMICA E MORFOLOGIA VESICAL

Dissertação apresentada e defendida perante Comissão Examinadora constituída pelos  
Professores:

---

Prof. Dr. Fernando Gonçalves de Almeida

---

Prof. Dr. Augusto Barbosa Reis

---

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Dias Sanches

---

Co-orientadora: Profa. Dra. Ivana Duval Araujo

Belo Horizonte, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2014.

## UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

REITOR: Prof. Dr Clélio Campolina Diniz

PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO: Prof. Dr Ricardo Santiago Gomez

PRÓ-REITOR DE PESQUISA: Prof. Dr Renato de Lima dos Santos

### FACULDADE DE MEDICINA

DIRETOR: Prof. Dr. Francisco José Penna

COORDENADOR DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO: Prof. Dr. Manoel Otávio da Costa Rocha

CHEFE DO DEPARTAMENTO DE CIRURGIA: Prof.Dr. Marcelo Eller Miranda

COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À

OFTALMOLOGIA: Prof. Dr. Marcelo Dias Sanches

COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA

Prof. Dr Alcino Lázaro da Silva

Profa. Dra Ivana Duval de Araujo

Prof. Dr Marcelo Dias Sanches

Prof. Dr Márcio Bittar Nehemy

Prof Dr Renato Santiago Gomez

Prof. Dr Tarcizo Afonso Nunes

Sumara Marques Barral - representante discente

## DEDICATÓRIA

À Deus, princípio de tudo, pela oportunidade da vida para buscar ser uma pessoa melhor...

À Leonor, minha esposa, pela compreensão e apoio durante toda nossa jornada...

Aos meus pais, Marília e Antonio (in memoriam), pelo exemplo que foram e são na minha vida...

Aos meus filhos Lucas e Lais, que me ensinaram o que é o amor puro e incondicional...

À todos pacientes que em seu sofrimento me ensinaram muito, sobre a medicina e sobre a vida...

## **AGRADECIMENTOS**

A todos aqueles que contribuíram para a realização deste trabalho, de forma direta ou indireta. Especialmente:

À Instituição Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação e sua diretoria, que sempre nos deu o incentivo e oportunidade, de iniciarmos nos caminhos da ciência. Visando nosso aprimoramento em favor do paciente.

Ao meu orientador e co-orientadora, Prof. Dr. Marcelo Dias Sanches e Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ivana Duval Araújo pelo auxílio e oportunidade de realizar este trabalho.

Ao Luiz Sergio Vaz, pelo auxílio incansável e fundamental, durante a análise estatística dos dados.

A todos colegas da enfermagem que participaram da coleta de dados, em especial as enfermeiras Veronique, Solange, Luiza e Maria Cristina.

Aos colegas de trabalho que souberam compreender o tempo que estive ausente, durante a realização desta tese.

Ao Dr Márcio Josbete, meu mentor na uroneurologia, pela auxílio, oportunidade de convivência e exemplo como pessoa e profissional.

A todos pacientes que se dispuseram a participar deste trabalho de forma voluntária.

A todos aqueles que involuntariamente foram omitidos.

*Restituí a saúde aos doentes, ressuscitai os mortos,  
curai os leprosos. Daí gratuitamente o que  
gratuitamente haveis recebido. (S.Mateus, 10:8.)*



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- BTX-A:** Botulinum toxin type A
- CAAE:** Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
- CCM:** Capacidade Cistométrica Máxima
- CIL:** Cateterismo Intermitente Limpo
- COEP:** Comitê de Ética em Pesquisa
- CPM:** Centro Pontino da Micção
- DVE:** Dissinergia Vesico Esfíncteriana
- HDN:** Hiperatividade Detrusora Neurogênica
- ICIQ-SF:** International Consultation on Incontinence Questionnaire – Short Form
- IR:** Insuficiência Renal
- ITU:** Infecção do Trato Urinário
- LM:** Lesão Medular
- NDO:** Neurogenic Detrusor Overactivity
- p:** nível de significância
- PDM:** Pressão Detrusora Máxima
- TB:** Toxina Botulínica
- TB-A:** Toxina Botulínica tipo A
- TUI:** Trato Urinário Inferior
- TUS:** Trato Urinário Superior
- UI:** Unidades Internacionais
- VR:** Volume Reflexo

## ÍNDICE

Resumo .....	10
Abstract .....	11
Introdução .....	12
Objetivos .....	17
Casuística e método .....	18
Artigos .....	24
<b>Artigo 1 - TOXINA BOTULÍNICA TIPO A NO     TRATAMENTO DE HIPERATIVIDADE DETRUSORA     NEUROGÊNICA REFRACTÁRIA A ANTICOLINÉRGICOS:     RESULTADOS E AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE VIDA</b>	24
<b>Artigo 2 - A MORFOLOGIA VESICAL NA     CISTOGRAFIA E/OU A URODINÂMICA PODEM     AJUDAR A PREVER A RESPOSTA À INJEÇÃO DE     TOXINA BOTULÍNICA EM BEXIGAS NEUROGÊNICAS     REFRACTÁRIAS A ANTICOLINÉRGICOS?</b>	35
Discussão .....	46
Referências bibliográficas .....	49
Anexo .....	51



## RESUMO

**OBJETIVOS:** Avaliar se a cistografia e urodinâmica podem ajudar a prever quais pacientes com hiperatividade detrusora neurogênica (HDN) refratária a anticolinérgicos respondem melhor ao tratamento com injeção intradetrusora de toxina botulínica-A (TB-A). Assim como a eficácia e qualidade de vida em relação ao tratamento. **MÉTODOS:** Trinta e quatro pacientes com lesão medular (LM) foram avaliados prospectivamente. Todos esvaziavam a bexiga por cateterismo intermitente limpo (CIL), apresentavam incontinência por HDN apesar do uso de 40 mg ou mais de oxibutinina, e foram submetidos à injeção intradetrusora de TB-A (300UI). Avaliação pré-tratamento incluiu urodinâmica, ultrassonografia, cistografia e questionário de qualidade de vida para incontinência (ICIQ-SF). O acompanhamento consistiu de urodinâmica e consulta ambulatorial quatro meses após tratamento. Avaliou-se na cistografia a forma vesical, capacidade e presença de divertículos. Os parâmetros urodinâmicos utilizados para avaliação foram: capacidade cistométrica máxima (CCM), pressão detrusora máxima (PDM), complacência e volume reflexo (VR). **RESULTADOS:** Após a injeção de TB-A, 70% dos pacientes apresentaram bom resultado, permanecendo 4 meses ou mais continentemente. Houve diferença significativa na maioria dos parâmetros urodinâmicos antes do procedimento, no grupo com boa resposta em comparação ao grupo com resposta insatisfatória. Os pacientes que apresentaram melhor resposta foram aqueles com CCM maior ( $p=0,019$ ), VR maior ( $p=0,041$ ), complacência maior ( $p=0,043$ ). Não houve diferença estatística em relação a PDM ( $p=0,691$ ). A CCM ( $p<0,001$ ) e o VR ( $p<0,001$ ) aumentaram, enquanto a PDM diminuiu ( $p<0,001$ ), a complacência não apresentou alteração estatisticamente significativa ( $p=0,366$ ). Quanto à cistografia não foi observado diferença estatística entre esses grupos em relação à forma vesical ( $p=0,271$ ), capacidade ( $p>0,720$ ) e presença de divertículos ( $p>0,999$ ). Houve melhora importante do escore de qualidade de vida com redução da mediana de 18 para 5 ( $p<0,001$ ), indicando satisfação com o resultado. **CONCLUSÕES:** Os parâmetros da cistografia não foram capazes de ajudar a prever a resposta a injeção de TB-A no tratamento de HDN refratária. Observou-se que a maior parte dos parâmetros urodinâmicos se encontravam melhores nos pacientes com boa resposta ao tratamento, exceto a PDM. Também houve melhora da maioria dos parâmetros urodinâmicos, exceto da complacência. Houve satisfação importante dos pacientes com os resultados, de acordo com o questionário de qualidade de vida.

**PALAVRAS-CHAVE:** BEXIGA NEUROGÊNICA, ANTICOLINÉRGICOS, TOXINA BOTULÍNICA A, URODINÂMICA, CISTOGRAFIA, QUALIDADE DE VIDA.

## **ABSTRACT**

**OBJECTIVES :** To assess whether cystography and urodynamics may help predict which patients with neurogenic detrusor overactivity (NDO) refractory to anticholinergics respond better to treatment with injection of botulinum toxin A (BTX-A) and the effectiveness and quality of life in relation to treatment. **METHODS:** Thirty-four patients with spinal cord injury were evaluated prospectively. All emptied the bladder by clean intermittent catheterization, had incontinence and detrusor overactivity despite the use of 40 mg or more of oxybutynin and underwent to bladder injection of BTX-A (300UI). Pretreatment evaluation included urodynamics, ultrasound, cystography and quality of life questionnaire (ICIQ - SF). Follow-up consisted of urodynamics and office visit four months after treatment. Cystography was evaluated by bladder shape, capacity and presence of diverticula. Urodynamic parameters used for assessment were maximum cystometric capacity, maximum detrusor pressure, compliance and reflex volume. **RESULTS:** After injection of BTX-A, 70 % of patients had good results, staying 4 months or more continents. There were significant differences in most urodynamic parameters before the procedure, in the group with good response compared to those with unsatisfactory response. Patients who showed best response were those with greater maximum cystometric capacity ( $p = 0.019$ ), higher reflex volume ( $p = 0.041$ ), greater compliance ( $p=0.043$ ). There was no statistical difference from the maximum detrusor pressure ( $p=0.691$ ). The maximum cystometric capacity ( $p<0.001$ ) and the reflex volume ( $p<0.001$ ) increased while the maximum detrusor pressure decreased ( $p<0.001$ ), the effect on compliance was not statistically significant ( $p = 0.366$ ). There was no statistic difference on parameters of cystography between the groups in relation to shape ( $p=0.271$ ), capacity ( $p>0.720$ ) and presence of diverticula ( $p>0.999$ ). There was significant improvement in quality of life scores with the median reduction from 18 to five ( $p<0.001$ ), indicating satisfaction with the outcome. **CONCLUSIONS:** The parameters evaluated at cystography were not able to help predict the response to injection of BTX-A in the treatment of refractory NDO. It was noted in this study that the most parameters of urodynamic were better in patients that responded to the treatment, except the maximum detrusor pressure. There was also improvement in most urodynamic parameters, except compliance, as well as important patient satisfaction with the results, according to the questionnaire of quality of life.

**KEYWORDS:** NEUROGENIC BLADDER ANTICHOLINERGICS, BOTULINUM TOXIN A, URODYNAMICS, CYSTOGRAPHY, QUALITY OF LIFE.

## INTRODUÇÃO

A bexiga tem duas funções principais: o armazenamento de urina em condições de baixa pressão e esvaziamento vesical (micção) de forma coordenada e controlada sob baixa pressão. Estas fases são controladas por circuitos neurais integrados ao nível da parte anterior do cérebro, tronco cerebral e medula espinhal. O armazenamento da urina depende de reflexos espinhais lombossacrais, enquanto a micção normal envolve o reflexo espino-bulbo-espinhal mediado pelo centro pontino da micção (CPM). A capacidade de manter continência urinária e o esvaziamento vesical são controlados voluntariamente por estímulos neurais para o trato urinário inferior (TUI) através de centros localizados no cérebro e medula espinhal. A disfunção neurogênica da bexiga é o resultado de uma doença ou lesão das vias neurais ou junções neuromusculares que controlam as funções do TUI, e geralmente ocorrem após a lesão medular (LM) (1). A bexiga neurogênica com pressões elevadas pode levar ao refluxo vesico ureteral e a lesões do trato urinário superior (TUS) como: hidronefrose, cicatrizes renais, podendo chegar até insuficiência renal (IR). No passado a IR foi a principal causa de morte após LM (2). A mortalidade por LM diminuiu drasticamente, em parte devido à melhoria das condutas urológicas nestes casos (3). Os objetivos do tratamento da bexiga em pacientes com LM são: assegurar condições sociais de continência para reintegração social, permitir a baixa pressão de armazenamento vesical e esvaziamento eficiente da bexiga através de baixas pressões, evitar lesões por hiperdistensão repetidas da bexiga, impedir complicações do TUS e TUI devido a altas pressões intravesicais e impedir infecções do trato urinário (ITU) de repetição. Muitos sistemas de classificação relativos a bexiga neurogênica foram propostos. Atualmente a classificação é geralmente baseada na neurologia, uroneurologia, e classificações funcionais. A classificação neurológica descrita por Bors e Comarr (4) pode ser aplicada a LM traumática. Neste sistema de classificação, as lesões são classificadas como neurônio motor superior ou inferior em relação a localização anatômica da lesão e os centros reflexos sacrais da medula. A lesão do neurônio motor inferior é aquela que ocorre no conus medular ou abaixo levando há um detrusor arreflexo ou hiporreflexo com o esfíncter externo normal ou hipoativo. Já as lesões do neurônio motor superior podem ser de dois tipos: intracraniana (suprapontina) ou lesões da coluna vertebral (ou suprasacral infrapontina). Na lesão supra pontina os impulsos do cortex que inibem a contratilidade do detrusor são interrompidos, porém mantendo a coordenação do esfíncter uretral e a bexiga. Já nas lesões da

coluna vertebral (ou suprasacral infrapontina) o arco reflexo sacral é mantido (Figura. 1). O que leva à contração involuntária da bexiga durante o enchimento a partir de um determinado volume, dissinergia vesico esfíncteriana (DVE) e pressões intravesicais elevadas.

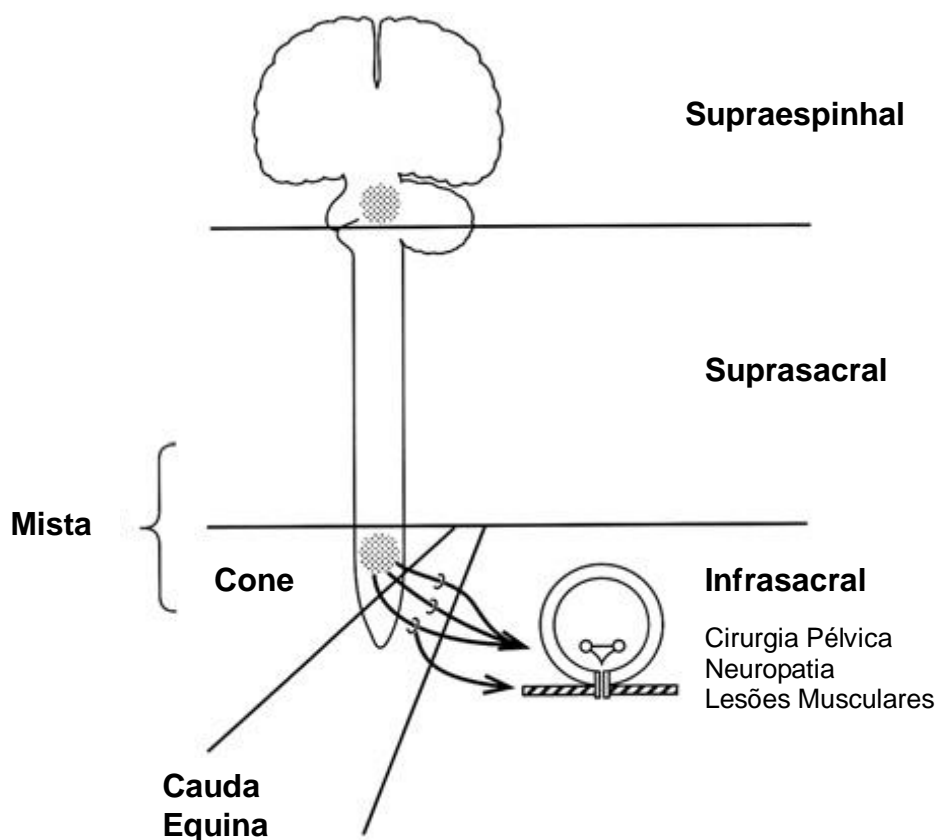


Figura. 1. Classificação anatômica da bexiga neurogênica. (De Cardenas DD, Mayo ME, Rei JC. Trato urinário e intestinal definição de condutas em reabilitação. In: Braddom RL, RM Buschbacher, Dumitru D, et al, editors. Medicina física e de reabilitação. Philadelphia:W.B.

A pressão intravesical cronicamente elevada devido a DVE, se não tratada, muitas vezes leva à deterioração do TUS. Os achados urodinâmicos clássicos incluem hiperatividade vesical, com contração simultânea do detrusor e esfíncter externo, pressão intravesical elevada, e volume residual elevado(5).

O estudo urodinâmico é o exame mais indicado para avaliar a disfunção vesical neurogênica, e ajuda a definir o diagnóstico do tipo de disfunção miccional, causa dos sintomas do

TUI e prognóstico para lesões no TUS. O exame consta de três etapas sendo a primeira a urofluxometria (pacientes com micção voluntária), a segunda a cistometria (fase de enchimento da bexiga) e a terceira fase o estudo fluxo/pressão (fase de esvaziamento da bexiga). Normalmente é feito no ambulatório com profilaxia antibiótica de rotina para pacientes com bexiga neurogênica, devido a possibilidade de bacteriúria assintomática nesses pacientes(6;7). Durante o exame são avaliados capacidade vesical, sensibilidade vesical, complacência vesical, presença de hiperatividade detrusora, fluxo urinário e volume residual. Assim são classificados os diversos tipos de comportamento vesical sendo definido a melhor conduta para tratamento. O exame também é utilizado para acompanhamento após início do tratamento. As informações obtidas a partir do estudo urodinâmico são essenciais para tratamento adequado da bexiga neurogênica (8). O acompanhamento urológico é realizado anualmente ou uma vez a cada 2 anos em pacientes com lesões medulares, sendo o ultrassom de vias urinárias realizado anualmente nos pacientes com lesões traumáticas estáveis. Nos casos de doenças progressivas, modificação do comportamento vesical, ITU de repetição ou alterações surgidas no TUS, o estudo urodinâmico é necessário para avaliar as possíveis mudanças nas pressões vesicais e modificações na terapia visando evitar lesões do TUS (8). O objetivo do acompanhamento contínuo é preservar o TUS e evitar sua deterioração, embora isso ainda possa ocorrer, mesmo com um programa de controle da bexiga e da integridade do TUI (9).

De forma geral o tratamento inicial da HDN é através do uso de medicações anticolinérgicas, sendo o CIL utilizado para o esvaziamento vesical, naqueles com volume residual elevado. Normalmente é realizado a cada 4 ou 6 horas para manter o volume vesical abaixo de 500 ml, podendo ser ajustado com base na ingestão total de líquidos e do volume urinário. Hoje é aceito como o melhor e mais seguro método de tratamento a longo prazo da bexiga neurogênica (10). É observado uma maior taxa de complicações urológicas com uso crônico de cateteres de demora, o que não é comum com a utilização de rotina do CIL (11). A utilização crônica de cateteres de demora (Foley e cateteres suprapúbicos) têm sido frequentemente associados com taxas elevadas de infecções crônicas do trato urinário, pielonefrite, uretrite, prostatite, cálculos vesicais, estenoses uretrais, hipospádia traumática, câncer de bexiga, baixa capacidade e complacência vesical (12). Lapidès e colaboradores (13) sugeriram que as ITU tem como base a hiperdistensão vesical devido a retenção urinária o que leva a alterações isquêmicas da parede da bexiga, diminuindo o mecanismo de defesa do tecido contra a infecção. Com base nesta teoria, a retenção urinária, em oposição ao cateterismo, por si só, é uma causa de ITU. Os pacientes que apresentam incontinência entre os cateterismos devido a HDN, podem se beneficiar do uso de



agentes anticolinérgicos. O objetivo da maioria dos agentes farmacológicos usados para tratar a bexiga neurogênica é inibir a hiperatividade involuntária do músculo detrusor aumentando a capacidade vesical e reduzindo a pressão intravesical. As principais classes de agentes farmacológicos utilizados atualmente são os anticolinérgicos (oxibutinina, tolterodina, solifenacina, darifenacina), antidepressivos tricíclicos (imipramina), medicamentos anti-espasmódicos (baclofeno, tizanidina). As medicações anticolinérgicas são as mais utilizadas, no entanto, podem estar associada a efeitos adversos significativos, tais como boca seca e diminuição da secreção e motilidade gastrointestinal. Sendo esses efeitos mais frequentes com a oxibutinina por ser menos seletiva. A oxibutinina pode também ser aplicada dentro da bexiga, através de sonda uretral, com diminuição dos efeitos colaterais sendo possível uso de doses mais elevadas(14). Outras terapias intravesicais para tratar a hiperatividade do detrusor também tem sido tentadas, como as instilações por via intravesical de atropina, anestésicos locais, vallinoides (resiniferatoxina, e capsaicina)(15). A toxina botulínica (TB) surgiu como uma opção a mais no tratamento da hiperatividade vesical refratária aos anticolinérgicos ou naqueles pacientes com efeitos colaterais acentuados com uso destas medicações.

A TB foi descrita por Van Ermengem (16) em 1897, e desde então a sua utilidade em medicina tem evoluído. Por ser um potente composto biológico, é uma ferramenta versátil no arsenal clínico terapêutico com uma lista crescente de utilizações. A TB pode ser encontrada como sete sorotipos: A, B, C, D, E, F e G(17). Atualmente, os sorotipos A e B estão disponíveis para uso clínico. A TB-A é o sorotipo mais utilizado para fins terapêuticos. A TB tem alta afinidade para as terminações nervosas colinérgicas periféricas e inibe a liberação de acetilcolina nas junções neuromusculares, resultando em fraqueza muscular prolongada localizada e paralisia quando injetada diretamente no músculo (18). Este efeito é reversível, com duração de ação no músculo detrusor entre 16 e 36 semanas (19;20). Efeitos colaterais indesejáveis associados com a injeção local de BT-A não são comuns em comparação com outras intervenções farmacológicas, tais como anticolinérgicos (19-21). A injeção de TB- A no músculo detrusor para o tratamento da hiperatividade foi introduzida em 2000 como opção de tratamento minimamente invasivo, posicionado entre o tratamento anticolinérgico oral que foi ineficaz ou não tolerado, e a cirurgia (cistoplastia) que é mais invasiva (20). A sua segurança e eficácia foi confirmada em estudo randomizado controlado (21). Vários trabalhos têm avaliado o uso da TB-A em injeções no músculo detrusor de pacientes com bexiga neurogênica em uma tentativa de reduzir a hiperatividade, melhorando a capacidade da bexiga, e reduzindo a incontinência (20;22). Para o tratamento da hiperatividade do músculo detrusor a TB-A é injetada em vários locais na bexiga, geralmente, com

doses entre 200 e 300 UI (20;23). Porém a dose ideal para o tratamento não se encontra bem definida, há estudos que demonstram resultados semelhantes utilizando doses de 200 e 300 UI (19;24). A maioria dos estudos utilizam a técnica descrita por Schurch B(20), evitando a injeção no trígono vesical. Porém estudos posteriores mostraram não haver maior risco de surgimento de refluxo vesico ureteral, mesmo injetando a TB-A na região do trígono (25). Pacientes que apresentam baixa complacência vesical podem não se beneficiar da injeção da TB-A, devido a possíveis alterações do músculo detrusor tais como fibrose, porém existem controvérsias em relação a este aspecto(23). A principal desvantagem de TB-A é o efeito temporário, necessitando repetir injeções de acordo com o tempo de duração.

Em nossa prática, observamos diferentes respostas clínicas à TB-A, apesar dos pacientes apresentarem parâmetros urodinâmicos semelhantes antes do procedimento (26). O presente estudo foi motivado pela observação de que bexigas avaliadas pela cistografia e cistoscopia durante o procedimento revelaram características diferentes que poderiam influenciar o resultado do tratamento. Foi estudado se as características identificadas pela cistografia ou os parâmetros urodinâmicos antes do procedimento, podem ajudar a prever o resultado da injeção intradetrusora de TB-A, no tratamento de bexiga neurogênica refratária a anticolinérgicos. Também estudamos através do questionário de qualidade de vida, a satisfação dos pacientes, em relação a continência após o tratamento com a TB-A.

## **OBJETIVOS**

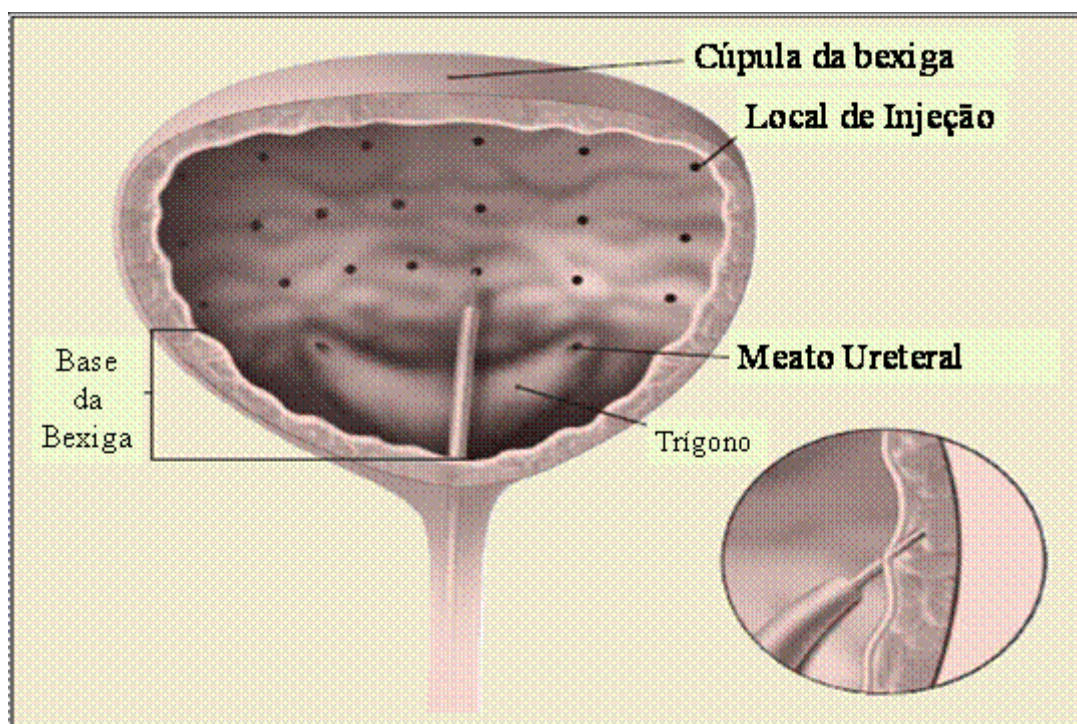
Avaliar os parâmetros urodinâmicos e da cistografia antes de injeção de TB-A, e a sua influência no resultado após o tratamento. Assim como o grau de satisfação dos pacientes utilizando o questionário de qualidade de vida International Consultation on Incontinence Questionnaire – Short Form (ICIQ-SF) ( Versão validada em português).

## CASUÍSTICA E MÉTODO

Foi realizado um estudo prospectivo de 34 pacientes, 23 do sexo masculino e 11 do sexo feminino. A idade média foi de  $31,2 \pm 10,3$  anos (média  $\pm$  desvio padrão) com variação de 19 a 55 anos. Havia 28 pacientes paraplégicos e 6 tetraplégicos, com 25 casos traumáticos e 9 casos não-traumáticos. O tempo médio desde a lesão medular foi de  $5,9 \pm 4,4$  anos, com um máximo de 19 anos e um mínimo de 1 ano, em tratamento no Hospital Sarah Belo Horizonte. O estudo foi aprovado pelo COEP do Hospital Sarah de Brasília (CAAE 24188413.3.0000.0022). O consentimento informado foi obtido de todos os pacientes que participaram do estudo. Todos realizavam CIL e apresentavam bexiga neurogênica refratária aos anticolinérgicos. Sendo considerada bexiga refratária o uso de 40 mg ou mais de oxibutinina (intravesical ou associação com oral) sem resposta (mantendo hiperatividade e perdas urinárias) após pelo menos 1 mês de tratamento clínico. Todos apresentavam incontinência urinária e foram submetidos a injeção intradetrusora de TB-A para tratamento da HDN. A técnica utilizada foi a descrita por Schurch B(20) em 2000. A TB-A foi injetada sob controle cistoscópico e anestesia geral em regime de internação. A bexiga foi preenchida com, solução salina 0,9%. Sob controle visual através do cistoscópio, 300 UI de TB-A foram injetados através uma agulha 6 Fr em 30 locais do musculo detrusor, poupando o trígono (Figura 2). Cada frasco de 100 UI da preparação comercialmente disponível da TB-A foi diluído em 10 ml de solução salina a 0,9%, com uma dose de 10 unidades por ml que foi injetada em cada local. A cistografia, ultrassonografia de vias urinárias e avaliação urodinâmica foram realizados com intervalo de no máximo 6 meses antes do procedimento.

Avaliou-se a satisfação do paciente com o tratamento através do questionário de qualidade de vida, que foi aplicado na admissão para realização do procedimento e 4 meses após, no retorno para controle urodinâmico. Sendo aplicado pelos mesmos profissionais de enfermagem. Os resultados foram obtidos comparando o comportamento vesical através da urodinâmica e o questionário de qualidade de vida antes do procedimento e após 4 meses. Foram também avaliados a influência da cistografia (presença de divertículos, forma vesical e capacidade vesical) na resposta ao tratamento. Foi considerado uma resposta satisfatória ao procedimento naqueles que conseguiram a continência e melhora da hiperatividade vesical proporcionando uma bexiga de baixo risco para o TUS por pelo menos 4 meses após a injeção da TB-A.

Figura -2 Técnica de Injeção da toxina botulínica na bexiga

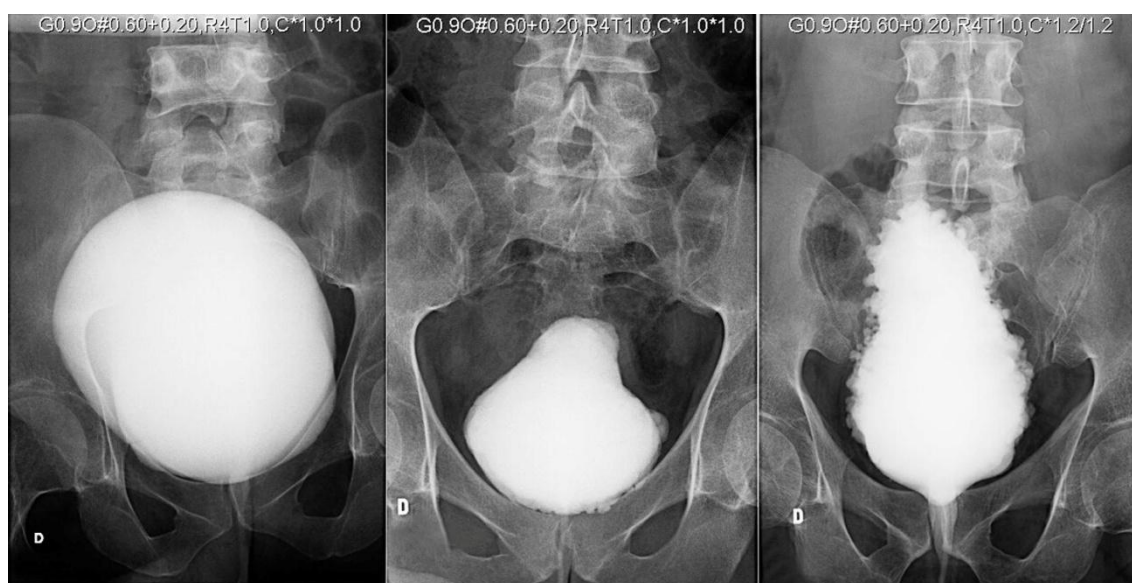


Ginsberg D, J Urol 2012

Os dados foram avaliados utilizando os seguintes parâmetros urodinâmicos: capacidade cistométrica máxima (CCM), pressão detrusora máxima (PDM), volume reflexo (VR) e complacência vesical.

Em relação à cistografia avaliamos a capacidade vesical, forma da bexiga, presença de divertículos (Figura 3). Utilizou-se os seguintes critérios: capacidade vesical em mililitros (ml). Forma vesical: bexiga arredondada, piriforme e/ou pinheiro. Divertículos: ausência, pequena quantidade (<10 divertículos) e grande quantidade ( $\geq 10$  divertículos). Os dados obtidos foram correlacionados com objetivo de avaliar a influência destes fatores na resposta á injeção intradetrusora de TB- A.

Figura 3- formatos de bexiga à cistografia



Arredondada

Piriforme

Pinheiro

Critérios de inclusão: Pacientes de ambos os sexos com diagnóstico de lesão medular, idade entre 15 e 55 anos, acompanhados regularmente no Hospital Sarah Belo Horizonte, que apresentavam bexiga neurogênica refratária a anticolinérgicos (uso de oxibutinina na dose de 40 mg /dia ou mais, por pelo menos 1 mês), incontinentes e submetidos à injeção intradetrusora de TB- A.

Critérios de exclusão: Pacientes com menos de 15 anos e acima de 55 anos. Pacientes com diabetes, outras doenças neurológicas, cirurgias uretrais ou vesicais anterior ao início do tratamento.

Os pacientes ingressaram no estudo seguindo a demanda natural de acompanhamento dentro do Hospital Sarah Belo Horizonte quando realizaram avaliação urológica de rotina após a admissão, consistindo em consulta, urodinâmica, exames de laboratório e US de vias urinárias. Posteriormente iniciado o tratamento de primeira escolha através do uso de anticolinérgicos (oxibutinina) e cateterismo intermitente. A TB foi indicada naqueles sem resposta ao uso da oxibutinina na dose de 40 mg/dia ou mais, após tratamento clínico e exames complementares (urodinâmica, cistografia, ultrassom de vias urinárias).

## Lista de referências

- (1) Benarroch EE. Neural control of the bladder: recent advances and neurologic implications. *Neurology* 2010 Nov 16;75(20):1839-46.
- (2) Donnelly J, Hackler RH, Bunts RC. Present urologic status of the World War II paraplegic: 25-year followup. Comparison with status of the 20-year Korean War paraplegic and 5-year Vietnam paraplegic. *J Urol* 1972 Oct;108(4):558-62.
- (3) Hackler RH. A 25-year prospective mortality study in the spinal cord injured patient: comparison with the long-term living paraplegic. *J Urol* 1977 Apr;117(4):486-8.
- (4) Comarr AE. Neurourology of spinal cord-injured patients. *Semin Urol* 1992 May;10(2):74-82.
- (5) Samson G, Cardenas DD. Neurogenic bladder in spinal cord injury. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2007 May;18(2):255-74, vi.
- (6) Latthe PM, Foon R, Tooze-Hobson P. Prophylactic antibiotics in urodynamics: a systematic review of effectiveness and safety. *NeuroUrol Urodyn* 2008;27(3):167-73.
- (7) Pannek J, Nehiba M. Morbidity of urodynamic testing in patients with spinal cord injury: is antibiotic prophylaxis necessary? *Spinal Cord* 2007 Dec;45(12):771-4.
- (8) Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology* 2003 Jan;61(1):37-49.
- (9) Perikash I. Detrusor-sphincter dyssynergia and detrusor hyperreflexia leading to hydronephrosis during intermittent catheterization. *J Urol* 1978 Nov;120(5):620-2.
- (10) Weld KJ, Graney MJ, Dmochowski RR. Differences in bladder compliance with time and associations of bladder management with compliance in spinal cord injured patients. *J Urol* 2000 Apr;163(4):1228-33.

- (11) Weld KJ, Dmochowski RR. Effect of bladder management on urological complications in spinal cord injured patients. *J Urol* 2000 Mar;163(3):768-72.
- (12) Kyle EW. The complications of indwelling catheters. *Paraplegia* 1968 May;6(1):1-4.
- (13) Lapedes J, Diokno AC, Silber SJ, Lowe BS. Clean, intermittent self-catheterization in the treatment of urinary tract disease. *J Urol* 1972 Mar;107(3):458-61.
- (14) Verpoorten C, Buyse GM. The neurogenic bladder: medical treatment. *Pediatr Nephrol* 2008 May;23(5):717-25.
- (15) Reitz A, Schurch B. Intravesical therapy options for neurogenic detrusor overactivity. *Spinal Cord* 2004 May;42(5):267-72.
- (16) van EE. Classics in infectious diseases. A new anaerobic bacillus and its relation to botulism. E. van Ermengem. Originally published as "Ueber einen neuen anaeroben Bacillus und seine Beziehungen zum Botulismus" in *Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten* 26: 1-56, 1897. *Rev Infect Dis* 1979 Jul;1(4):701-19.
- (17) Comella CL, Pullman SL. Botulinum toxins in neurological disease. *Muscle Nerve* 2004 May;29(5):628-44.
- (18) Simpson LL. The origin, structure, and pharmacological activity of botulinum toxin. *Pharmacol Rev* 1981 Sep;33(3):155-88.
- (19) Karsenty G, Denys P, Amarenco G, De SM, Game X, Haab F, et al. Botulinum toxin A (Botox) intradetrusor injections in adults with neurogenic detrusor overactivity/neurogenic overactive bladder: a systematic literature review. *Eur Urol* 2008 Feb;53(2):275-87.
- (20) Schurch B, Stohrer M, Kramer G, Schmid DM, Gaul G, Hauri D. Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol* 2000 Sep;164(3 Pt 1):692-7.
- (21) Schurch B, De SM, Denys P, Chartier-Kastler E, Haab F, Everaert K, et al. Botulinum toxin type a is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. *J Urol* 2005 Jul;174(1):196-200.
- (22) Schurch B, Denys P, Kozma CM, Reese PR, Slaton T, Barron RL. Botulinum toxin A



- improves the quality of life of patients with neurogenic urinary incontinence. *Eur Urol* 2007 Sep;52(3):850-8.
- (23) Klaphajone J, Kitisomprayoongkul W, Sriplakit S. Botulinum toxin type A injections for treating neurogenic detrusor overactivity combined with low-compliance bladder in patients with spinal cord lesions. *Arch Phys Med Rehabil* 2005 Nov;86(11):2114-8.
- (24) Cruz F, Herschorn S, Aliotta P, Brin M, Thompson C, Lam W, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2011 Oct;60(4):742-50.
- (25) Karsenty G, Elzayat E, Delapparent T, St-Denis B, Lemieux MC, Corcos J. Botulinum toxin type a injections into the trigone to treat idiopathic overactive bladder do not induce vesicoureteral reflux. *J Urol* 2007 Mar;177(3):1011-4.
- (26) Alvares RA, Silva JA, Barboza AL, Monteiro RT. Botulinum toxin A in the treatment of spinal cord injury patients with refractory neurogenic detrusor overactivity. *Int Braz J Urol* 2010 Nov;36(6):732-7.

## **TOXINA BOTULÍNICA TIPO A NO TRATAMENTO DE HIPERATIVIDADE DETRUSORA NEUROGÊNICA REFRATÁRIA A ANTICOLINÉRGICOS: RESULTADOS E AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE VIDA.**

Autores: Ronaldo Alvarenga Álvares, Marcelo Dias Sanches, Ivana Duval Araújo

### RESUMO

**OBJETIVO:** Avaliar a eficácia da injeção intradetrusora da toxina botulínica tipo A (TB-A) (300 UI) em pacientes com lesão medular e incontinência urinária devido à hiperatividade detrusora refratária aos agentes anticolinérgicos, assim como qualidade de vida após o tratamento. **MÉTODOS:** Foram avaliados prospectivamente 34 pacientes com lesão medular, que faziam cateterismo intermitente. Todos apresentavam hiperatividade detrusora e incontinência urinária refratária, apesar do uso de oxibutinina 40 mg ou mais. A avaliação pré-tratamento incluiu estudo urodinâmico, ultrassonografia do trato urinário e questionário de qualidade de vida (ICIQ-SF). O acompanhamento foi concluído em 4 meses com urodinâmica, consulta e questionário de qualidade de vida. **RESULTADOS:** Após o procedimento, a capacidade cistométrica máxima ( $p<0,001$ ) e o volume reflexo ( $p<0,001$ ) aumentaram, enquanto a pressão detrusora máxima diminuiu ( $p<0,001$ ), a complacência não apresentou alteração estatisticamente significativa ( $p=0,366$ ). Houve melhora importante do escore de qualidade de vida com redução da mediana de 18 para 5 ( $p<0,001$ ), indicando satisfação com o resultado. Vinte e nove pacientes (85,3 %) mantiveram os anticolinérgicos após o procedimento, sendo que 5 (14,7%) suspenderam o uso, após ficarem continentemente. **CONCLUSÃO:** No presente estudo, à exemplo do observado na literatura, houve melhora da maioria dos parâmetros urodinâmicos, exceto da complacência. Observou-se também satisfação importante dos pacientes com os resultados, de acordo com o questionário (ICIQ-SF).

Palavras-chave - bexiga neurogênica, lesão medular, toxina botulínica tipo A, qualidade de vida

## INTRODUÇÃO

As lesões da medula espinhal supra sacral podem induzir a hiperatividade neurogênica do detrusor(HND) e dissinergia vesico esfinteriana (DVE), o que prejudica as funções de armazenamento e esvaziamento vesical. A pressão intravesical elevada leva a uma redução da capacidade da bexiga e incontinência, e induz potencial dano da estrutura da parede da bexiga e do trato urinário superior(1). Atualmente as primeiras opções de tratamento são o esvaziamento vesical sob baixa pressão através do cateterismo intermitente limpo (CIL) e o uso de medicação anticolinérgica oral, para reduzir a pressão e melhorar a capacidade da bexiga (2). No caso de insucesso ou de efeitos secundários graves dos agentes anticolinérgicos orais, procedimentos cirúrgicos, tais como ampliação vesical (cistoplastia) são soluções eficazes a longo prazo em muitos doentes (3) . No entanto, devido à sua natureza invasiva, a cirurgia é apenas considerada quando o tratamento conservador falha ou não é tolerado.

A toxina botulínica (TB) foi descrita por Van Ermengem (4) , em 1897, e evoluiu de um potente veneno biológico para uma ferramenta clínica versátil, com uma crescente lista de utilizações. A TB existe como sete sorotipos, designados por A, B, C, D, E, F e G (5). Atualmente, os sorotipos A e B estão disponíveis para uso clínico. Injetado no músculo, causa paralisia flácida, inibindo a liberação de acetilcolina na junção colinérgica pré-sináptica. Os efeitos clínicos da TB são transitórios e relacionados com a dose. Smith et al (6) demonstraram o efeito da TB-A na liberação de acetilcolina e noradrenalina, nos músculos lisos da bexiga e da uretra, respectivamente.

A injeção de TB-A no músculo detrusor para o tratamento de HDN foi introduzida em 2000. Esta terapia é uma opção de tratamento minimamente invasivo posicionando entre o tratamento anticolinérgico oral, que era ineficaz ou não tolerado, e a cirurgia invasiva (7). Sua segurança e eficácia foram confirmadas em estudo placebo - controlado randomizado (8). Vários estudos avaliaram o uso da injeção de TB-A no músculo detrusor de pacientes com lesão medular (LM), na tentativa de reduzir a hiperatividade detrusora, aumentar a capacidade da bexiga, e reduzir a incontinência de urgência (7;9). Na prática, observa-se boa resposta clínica após o uso deste medicamento, com melhora na maioria dos parâmetros urodinâmicos. Observa-se também um bom grau de satisfação dos pacientes com o tratamento.

O objetivo do presente estudo foi avaliar os resultados urodinâmicos da injeção intradetrusora da

TB-A e o grau de satisfação dos pacientes, através da utilização do questionário de qualidade de vida (ICIQ-SF), na versão traduzida para o português(10) .

## CASUÍSTICAS E MÉTODO

Um total de 34 pacientes foi incluído no estudo prospectivo, realizado entre janeiro de 2012 e julho de 2013. Vinte e três homens e 11 mulheres com idade de 19-55 anos ( $31,2 \pm 10,3$ ), sendo 28 paraplégicos e 6 tetraplégicos, 25 traumáticos e 9 não traumáticos. Todos apresentavam LM e bexiga neurogênica e faziam CIL. Apresentavam HDN refratária aos anticolinérgicos (40 mg/dia ou mais de oxibutinina intravesical ou associação com oral) e incontinência.

Todos os métodos e definições foram baseados na padronização da terminologia da função do trato urinário inferior (11). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Rede Sarah (CAAE 24188413.3.0000.0022). O consentimento informado foi obtido de todos os pacientes que participaram do estudo.

A avaliação inicial dos pacientes antes do procedimento incluiu história clínica, exame físico, ultrassonografia dos rins e do trato urinário, estudo urodinâmico (Multichannel urodynamics studies – Medtronic Duet systems, versão 8.20, Minneapolis) e preenchimento do questionário de qualidade de vida para incontinência (ICIQ-SF)(10;12). Sendo o valor de 21 o pior para qualidade de vida e o valor de 0 o melhor. Todos os métodos e as definições foram baseados nas normas da Sociedade Internacional de Continência (11). Os parâmetros urodinâmicos medidos foram o volume reflexo (VR), pressão detrusora máxima(PDM), complacência vesical, e capacidade cistométrica máxima(CCM).

Todos os procedimentos foram realizados em pacientes internados e sob anestesia geral. Antibióticos perioperatórios foram administrados oralmente durante sete dias, de acordo com a cultura de urina, sendo a injeção da TB realizada no quinto dia de administração do medicamento. Todos os Pacientes apresentavam bacteriúria. A TB- A (Allergan Pharmaceuticals Ireland Westport - Irlanda) foi diluída em soro fisiológico estéril até uma concentração final de 10 UI / ml de solução salina normal. Utilizando o cistoscópio Storz nº 19 e agulha de calibre 6 FR foi injetado um total de 300 UI (30 ml) em 30 locais do músculo detrusor poupando o trígono como descrito por Schurch et al (7) (Figura 1). Os pacientes que apresentaram melhora após o procedimento, foram instruídos a

progressivamente diminuïrem a dose dos anticolinérgicos, e em seguida interromperem a medicação. A resposta foi considerada eficaz quando o paciente se manteve 4 meses ou mais continente, mesmo usando agentes anticolinérgicos.

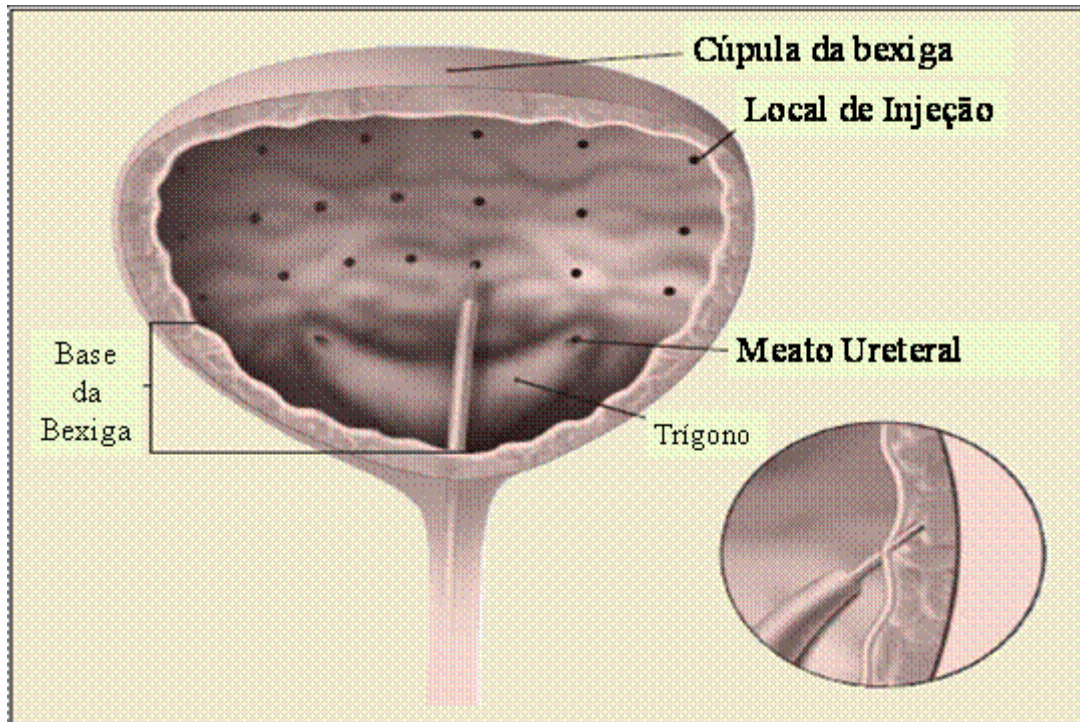


Figura -1 Técnica de injeção toxina botulínica (Ginsberg D, J Urol 2012)

A avaliação clínica ambulatorial, urodinâmica e preenchimento do questionário (ICIQ-SF)(10;12) foi realizada 4 meses após o tratamento. Outra dose da TB foi indicada para pacientes que permaneceram continentemente por 4 meses ou mais. A cistoplastia foi sugerida como tratamento para os casos que não responderam ou aqueles em que os efeitos duraram menos de 4 meses.

## RESULTADOS

Todos os procedimentos foram bem tolerados. Não houve complicações agudas relacionadas com as injeções, tais como hematúria importante, lesão de estruturas adjacentes, disreflexia autônoma, ou infecção do trato urinário. Não houve complicações possivelmente relacionadas com a toxina, como a disfagia, diplopia, ou paralisia muscular.

Trinta pacientes (88,2%) ficaram completamente continentemente, porém seis pacientes cuja resposta clínica durou menos de 4 meses foram considerados fracassos. Outros quatro pacientes (11,8%) permaneceram incontinentemente quatro meses após o tratamento e foram considerados fracassos. Vinte e quatro (70%) pacientes permaneceram continentemente por mais de 4 meses e foram considerados com resposta satisfatória. Entre os 34 pacientes estudados, após 4 meses de seguimento, vinte pacientes (58,8%) haviam diminuído a dose de anticolinérgicos, cinco (14,7%) interromperam o uso e nove (26,5%) não modificaram a dose da medicação (tabela I). Já entre os 24 pacientes com resposta satisfatória, 5 suspenderam os anticolinérgicos e 16 conseguiram diminuir a dose de anticolinérgicos após o procedimento (tabela II).

Tabela I – Uso de anticolinérgicos após injeção de toxina botulínica (Total)

Uso de anticolinérgicos	Nº pacientes
Não diminuiu	9 ( 26,5%)
Diminuiu	20 ( 58,8%)
Suspendeu	5 ( 14,7%)
Total	34 (100%)

Tabela II – Uso de anticolinérgicos após injeção de toxina botulínica (resultados satisfatórios)

Uso de anticolinérgicos	Nº pacientes
Não diminuiu	3 ( 12,5%)
Diminuiu	16 ( 66,6%)
Suspendeu	5 ( 20,8%)
Total	24 (100%)

No controle ambulatorial após 4 meses, a avaliação urodinâmica revelou aumento no VR ( $p < 0,001$ ) e CCM ( $p < 0,001$ ). Houve redução da PDM ( $p < 0,001$ ). A complacência não apresentou alteração com significância estatística ( $p=0,366$ ) (tabela III). Doze pacientes apresentaram bexiga arreflexa no controle. Quatro pacientes permaneceram incontinentes, após o tratamento, apesar de apresentarem melhora no escore de continência e da maioria dos parâmetros urodinâmicos. Portanto, o tratamento não foi eficaz em 10 pacientes (quatro sem resposta e seis com respostas de curta duração).

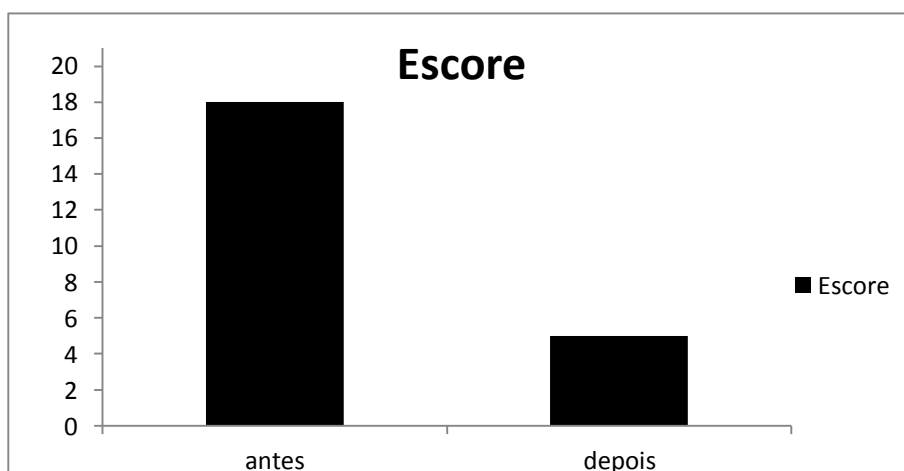
Tabela III – Parâmetros urodinâmicos antes e depois da injeção de toxina botulínica

	Antes (n=34)	Depois (n=34)	Valor- $p^*$
Capacidade cistométrica			
máxima (ml)	309 ± 155	492 ± 193	<0.001
Pressão detrusora máxima			
(cmH <sub>2</sub> O)	70 ± 27	41 ± 20	< 0.001
Volume reflexo (ml)	228 ± 99	381 ± 229	<0.001
Complacência (ml/cmH <sub>2</sub> O)	32 ± 21	29 ± 18	=0.366

\* Paired, two-sided Student's t-test

Em relação a avaliação da qualidade de vida, verificada através do questionário, houve diminuição importante do escore após o procedimento, o que significa boa satisfação dos pacientes com o resultado obtido. A mediana de escore passou de 18, para 5 após o procedimento (Figura 4).

Figura 4 – escore de incontinência antes e após uso da toxina botulínica



## DISCUSSÃO

As injeções intradetrusoras de TB-A proporcionam uma melhora clinicamente significativa em pacientes com HDN refratária aos anticolinérgicos e são muito bem toleradas (8). No presente estudo observou-se continência durante período superior a 4 meses em 70% dos pacientes submetidos ao tratamento, sendo que 66% destes conseguiram reduzir a dose de anticolinérgicos e 20% suspenderam esta medicação. No total de pacientes também houve redução de anticolinérgicos, porém em menor escala (tabela I e II). Em outros estudos com populações semelhantes de pacientes, o percentual de continentes após a injeção da toxina variou de 42 % a 87 % e 28-58 % interromperam o uso de anticolinérgicos (13).

Neste estudo, não se observou alteração estatística da complacência vesical após a injeção da TB-A, em contraste com outros relatos na literatura (13). Sugerindo que bexigas de complacência ruim



(abaixo de 20) podem não se beneficiar do tratamento. Há algumas limitações no que diz respeito aos estudos com a TB-A intradetrusora. A maioria dos estudos, bem como este, foram realizados em pequena escala, com menos de 50 pacientes. As doses de anticolinérgicos consideradas refratárias ao tratamento clínico não estão bem definidas, sendo que em alguns estudos essas doses não são relatadas ou poderiam ainda ser aumentadas, talvez chegando a resultados melhores antes da utilização da TB-A(14), podendo influenciar os resultados. Outros estudos consideram bexigas refratárias aquelas com intolerância aos anticolinérgicos(15). Nestes casos pacientes sem utilizar anticolinérgicos, podem apresentar bexigas com maiores possibilidades de resultados satisfatórios ao tratamento com a TB-A. Neste estudo, incluímos apenas casos em que foi utilizado pelo menos 40 mg de oxibutinina/ dia, sem resposta satisfatória. Sugerindo bexigas menos responsivas ao tratamento.

Embora não haja consenso sobre a dose ótima de TB-A ou normatização do procedimento para a injeção da mesma no músculo detrusor, a maioria dos estudos utilizou a técnica descrita por Schurch et al(7), na dose de 300 UI. No entanto, alguns grupos optaram por utilizar doses menores de 200 UI, como Kuo et al. que mostraram respostas semelhantes com doses de 200 UI. No entanto, este estudo foi realizado em pacientes com HDN e idiopática (16). Em estudo recente Ginsberg, D et al, compararam doses de 200 ou 300 U TB-A. Ambas foram bem toleradas e diminuíram os episódios de perdas semanais e a PDM, houve aumento CCM e melhora da qualidade de vida em comparação com o placebo. Não se observou benefícios na eficácia ou duração do efeitos comparando as doses de 300 e 200 UI(17). Em estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego e placebo controlado realizado por Cruz.F, observou-se resultados semelhantes com uso de 300 e 200 UI da TB-A(18). Em relação à técnica de aplicação, é importante considerar que a parede da bexiga neurogênica não é regular, podendo apresentar diferentes espessuras. Sendo assim, pode haver injeção inadvertida do medicamento fora da parede da bexiga, mesmo em procedimentos realizados pelo mesmo cirurgião e utilizando materiais endoscópicos convencionais. Além disso, a injeção pode ocorrer muitas vezes, numa região subendotelial. Um estudo de Kuo et al mostrou que não houve diferença na resposta comparando injeção subendotelial e intradetrusora, mas o grupo de doentes foi de tamanho limitado (19). Neste estudo, bem como outros, a recomendação para a injeção da TB foi a não resposta clínica ao tratamento anticolinérgico (presença de incontinência apesar de doses elevadas) com base nos resultados da urodinâmica.

Observou-se que 30 % dos pacientes não apresentaram resposta adequada ao tratamento, definida pela continência sustentada durante 4 meses ou mais. Seria desejável que o efeito desta terapia permanecesse por pelo menos 4 meses para que o processo pudesse ser realizado até duas a três vezes por ano, por ser inviável um número maior de procedimentos por ano, especialmente para pacientes que necessitam de tratamento por tempo indeterminado.

Concluindo, o uso da TB-A no tratamento da HDN refratária a anticolinérgicos é uma opção a ser considerada antes de tratamentos mais invasivos. Em nosso estudo, bem como na literatura, houve melhora na maioria dos parâmetros urodinâmicos analisados após a injeção de TB, exceto da complacência. Observou – se resultado satisfatório em 70% dos pacientes. Houve melhora significativa das perdas urinárias refletindo em satisfação importante, através da medida dos escores de qualidade de vida, relacionados à continência.

## Lista de referências

- (1) Samson G, Cardenas DD. Neurogenic bladder in spinal cord injury. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2007 May;18(2):255-74, vi.
- (2) Abrams P, Larsson G, Chapple C, Wein AJ. Factors involved in the success of antimuscarinic treatment. *BJU Int* 1999 Mar;83 Suppl 2:42-7.
- (3) Chartier-Kastler EJ, Mongiat-Artus P, Bitker MO, Chancellor MB, Richard F, Denys P. Long-term results of augmentation cystoplasty in spinal cord injury patients. *Spinal Cord* 2000 Aug;38(8):490-4.
- (4) van EE. Classics in infectious diseases. A new anaerobic bacillus and its relation to botulism. E. van Ermengem. Originally published as "Ueber einen neuen anaeroben Bacillus und seine Beziehungen zum Botulismus" in *Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten* 26: 1-56, 1897. *Rev Infect Dis* 1979 Jul;1(4):701-19.
- (5) Comella CL, Pullman SL. Botulinum toxins in neurological disease. *Muscle Nerve* 2004 May;29(5):628-44.
- (6) Smith CP, Franks ME, McNeil BK, Ghosh R, de Groat WC, Chancellor MB, et al. Effect of botulinum toxin A on the autonomic nervous system of the rat lower urinary tract. *J Urol* 2003 May;169(5):1896-900.
- (7) Schurch B, Stohrer M, Kramer G, Schmid DM, Gaul G, Hauri D. Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol* 2000 Sep;164(3 Pt 1):692-7.
- (8) Schurch B, De SM, Denys P, Chartier-Kastler E, Haab F, Everaert K, et al. Botulinum toxin type a is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. *J Urol* 2005 Jul;174(1):196-200.
- (9) Schurch B, Denys P, Kozma CM, Reese PR, Slaton T, Barron RL. Botulinum toxin A improves the quality of life of patients with neurogenic urinary incontinence. *Eur Urol* 2007 Sep;52(3):850-8.
- (10) D'Ancona CA, Tamanini JT, Botega N, Lavoura N, Ferreira R, Leitao V, et al. Quality of life of neurogenic patients: translation and validation of the Portuguese version of Qualiveen. *Int Urol Nephrol* 2009;41(1):29-33.
- (11) Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology* 2003 Jan;61(1):37-49.
- (12) Abrams P, Avery K, Gardener N, Donovan J. The International Consultation on Incontinence Modular Questionnaire: [www.icicq.net](http://www.icicq.net). *J Urol* 2006 Mar;175(3 Pt 1):1063-6.

- (13) Karsenty G, Denys P, Amarenco G, De SM, Game X, Haab F, et al. Botulinum toxin A (Botox) intradetrusor injections in adults with neurogenic detrusor overactivity/neurogenic overactive bladder: a systematic literature review. *Eur Urol* 2008 Feb;53(2):275-87.
- (14) Kuo HC. Urodynamic evidence of effectiveness of botulinum A toxin injection in treatment of detrusor overactivity refractory to anticholinergic agents. *Urology* 2004 May;63(5):868-72.
- (15) Apostolidis A, Thompson C, Yan X, Mourad S. An exploratory, placebo-controlled, dose-response study of the efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in spinal cord injury patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *World J Urol* 2013 Dec;31(6):1469-74.
- (16) Kuo HC. Will suburothelial injection of small dose of botulinum A toxin have similar therapeutic effects and less adverse events for refractory detrusor overactivity? *Urology* 2006 Nov;68(5):993-7.
- (17) Ginsberg D, Gousse A, Keppenne V, Sievert KD, Thompson C, Lam W, et al. Phase 3 efficacy and tolerability study of onabotulinumtoxinA for urinary incontinence from neurogenic detrusor overactivity. *J Urol* 2012 Jun;187(6):2131-9.
- (18) Cruz F, Herschorn S, Aliotta P, Brin M, Thompson C, Lam W, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2011 Oct;60(4):742-50.
- (19) Kuo HC. Comparison of effectiveness of detrusor, suburothelial and bladder base injections of botulinum toxin a for idiopathic detrusor overactivity. *J Urol* 2007 Oct;178(4 Pt 1):1359-63.

## ARTIGO 2

# **A MORFOLOGIA VESICAL NA CISTOGRAFIA E/OU A URODINÂMICA PODEM AJUDAR A PREVER A RESPOSTA À INJEÇÃO DE TOXINA BOTULÍNICA EM BEXIGAS NEUROGÊNICAS REFRAATÁRIAS A ANTICOLINÉRGICOS?**

### RESUMO:

**OBJETIVOS:** Avaliar se a cistografia e a urodinâmica podem ajudar prever quais pacientes com hiperatividade neurogênica do detrusor (HDN) refratária a anticolinérgicos respondem melhor ao tratamento com injeção de toxina botulínica A (TB-A). **MÉTODOS:** Trinta e quatro pacientes com lesão medular foram avaliados prospectivamente. Todos esvaziavam a bexiga por cateterismo intermitente limpo (CIL), apresentavam incontinência por hiperatividade detrusora apesar do uso de 40 mg ou mais de oxibutinina, e foram submetidos à injeção intradetrusora de TB-A (300 UI). Avaliação pré-tratamento incluiu urodinâmica, ultrassonografia e cistografia. O acompanhamento consistiu de urodinâmica e consulta ambulatorial 4 meses após tratamento. Avaliou-se na cistografia a forma vesical, capacidade e presença de divertículos. Os parâmetros urodinâmicos utilizados para avaliação foram: capacidade cistométrica máxima (CCM), pressão detrusora máxima (PDM), complacência e volume reflexo (VR). **RESULTADOS:** Após a injeção de TB-A, 70% dos pacientes apresentaram resultados satisfatórios, permanecendo 4 meses ou mais continentos. Houve diferença significativa na maioria dos parâmetros urodinâmicos antes do procedimento, no grupo com boa resposta em comparação ao grupo com resposta insatisfatória. Os pacientes que apresentaram melhor resposta foram aqueles com CCM maior ( $p=0,019$ ), VR maior ( $p=0,041$ ), complacência maior ( $p=0,043$ ). Não houve diferença estatística em relação a PDM ( $0,691$ ). Quanto à cistografia não foi observado diferença estatística entre estes grupos em relação à forma vesical ( $p=0,271$ ), capacidade ( $p>0,720$ ) e presença de divertículos ( $p>0,999$ ). **CONCLUSÕES:** Os parâmetros avaliados na cistografia não foram capazes de ajudar a prever a resposta a injeção de TB-A no tratamento de HDN refratária. Observou-se neste estudo que a maior parte dos parâmetros urodinâmicos se encontravam melhores nos pacientes que apresentaram boa resposta ao tratamento, exceto a PDM.

Palavras-chave: bexiga neurogênica, anticolinérgicos, toxina botulínica A, urodinâmica, cistografia

## INTRODUÇÃO

A toxina botulínica (TB) foi descrita por Van Ermengem (1) em 1897 e existe como sete sorotipos: A, B, C, D, E, F e G (2). Atualmente, os sorotipos A e B estão disponíveis para uso clínico, sendo o tipo A mais utilizado na urologia. Quando injetada no músculo, causa paralisia flácida inibindo a liberação de acetilcolina na junção pré-sináptica colinérgica. Este efeito é transitório e relacionado com a dose. Em músculos lisos, foi demonstrado por Smith et al. (3) o efeito da TB-A na liberação de acetilcolina e noradrenalina na bexiga e uretra, respectivamente.

O tratamento da HDN utilizando a injeção de TB-A no músculo detrusor foi introduzido em 2000 (4). Esta terapia é uma opção de tratamento minimamente invasivo, sendo mais invasivo do que o tratamento com anticolinérgico oral e menos invasivo que a cirurgia (4). Sua segurança e eficácia já foram confirmadas em um estudo randomizado, controlado por placebo(5). Alguns estudos avaliaram o uso de injeções de TB-A no músculo detrusor de pacientes com lesão medular na tentativa de reduzir HDN, aumentar a capacidade vesical, e reduzir a incontinência de urgência, melhorando a qualidade de vida desses pacientes(5;6).

Em trabalho anterior, observou-se diferentes respostas clínicas à TB-A, apesar dos pacientes apresentarem parâmetros urodinâmicos semelhantes antes do procedimento (7). O presente estudo foi motivado pela constatação de que algumas bexigas avaliadas pela cistografia, e através da cistoscopia durante o procedimento cirúrgico, revelaram características diferentes que poderiam influenciar o resultado do tratamento. Em termos de morfologia na cistografia, identificou-se dois tipos principais: 1) Bexigas arredondadas, e sem divertículos e 2) bexigas com forma alterada como "piriforme" ou "pinheiro" e com divertículos. Estudou-se então se alterações identificadas pela cistografia ou parâmetros urodinâmicos antes do procedimento poderiam ajudar a prever o resultado da injeção intradetrusora de TB-A, para tratamento de HDN refratária a anticolinérgicos.

## CASUÍSTICA E MÉTODOS

Trinta e quatro pacientes com lesão medular submetidos a injeção de TB-A entre janeiro de 2012 e julho de 2013 foram avaliados prospectivamente. Sendo 23 do sexo masculino e 11 do sexo feminino. A idade média foi de  $31,2 \pm 10,3$  anos (média  $\pm$  desvio padrão) com variação de 19 a 55 anos. Havia 28 pacientes paraplégicos e 6 tetraplégicos, com 25 casos traumáticos e 9 casos não-traumáticos. O tempo médio desde a lesão medular foi de  $5,9 \pm 4,4$  anos, com um máximo de 19 anos e um mínimo de 1 ano. Todos os métodos e as definições foram baseadas na normatização da terminologia da função do trato urinário inferior por Abrams et al. (8). O estudo foi aprovado pelo COEP do Hospital Sarah de Brasília (CAAE 24188413.3.0000.0022). O consentimento informado foi obtido de todos os pacientes que participaram do estudo.

Todos os pacientes esvaziavam a bexiga através de CIL, apresentavam incontinência urinária devido a HDN refratária a doses de oxibutinina igual ou maior que 40 mg (intravesical ou associação com oral). A avaliação dos pacientes incluiu história clínica, exame físico, ultrassonografia dos rins e do trato urinário, cistografia, e avaliação urodinâmica (Urodinâmica Multi-canal - sistemas da Medtronic Duet, versão 8.20, Minneapolis) antes do procedimento. Os seguintes parâmetros urodinâmicos foram medidos: o VR, PDM, complacência vesical, e CCM.

Durante cistografia, observou-se o critério de interromper o enchimento vesical quando a capacidade máxima foi atingida, as perdas urinárias iniciaram, ou houve desconforto supra púbico. O resultado foi avaliado em relação à forma, a capacidade da bexiga, e presença de divertículos. A forma da bexiga foi caracterizada como "arredondada", ou em forma "piriforme" e/ou "pinheiro" (Figura.1). A capacidade cistométrica foi medida em mililitros. Os divertículos foram caracterizados como ausente ou presente. Em relação ao número de divertículos em dois grupos  $< 10$  e  $\geq 10$  (Figura.1).

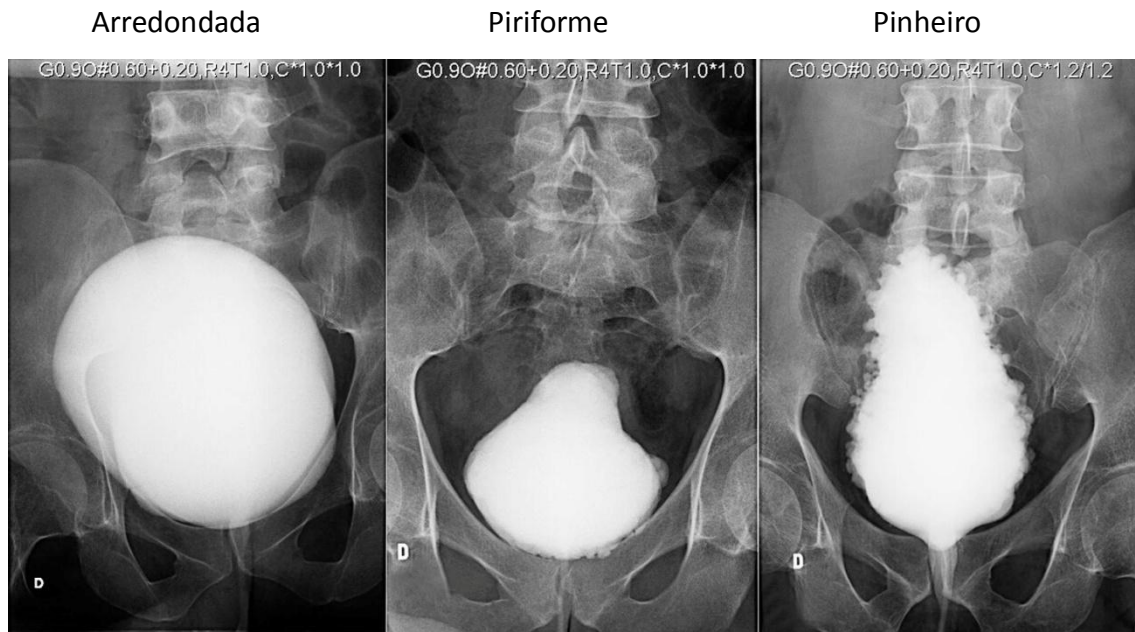


Figura 1- formatos de bexiga à cistografia

Todos os procedimentos foram realizados em ambiente hospitalar sob anestesia geral. Antibióticos foram administrados por via oral, durante sete dias, de acordo com urocultura antes do procedimento, sendo o procedimento realizado no quinto dia do antibiótico. Todos os pacientes apresentavam bacteriúria. A TB-A (Allergan Pharmaceuticals Ireland Westport - Irlanda) foi diluída em solução salina estéril para uma concentração final de 10 UI / ml. Usando um cistoscópio Storz 19-Fr e agulha de calibre 6Fr, um total de 300 UI (30 ml) foi injetada em 30 locais do músculo detrusor poupando o trígono como descrito por Schurch et al. (Figura 2) (4). Os pacientes foram instruídos a manter a medicação anticolinérgica e, em seguida, diminuir gradualmente a dose após o procedimento em caso de resposta satisfatória, até a suspensão se possível. O tratamento foi considerado eficaz quando o paciente se manteve 4 meses ou mais continente associado a melhora dos parâmetros urodinâmicos, independente de ter mantido os agentes anticolinérgicos. Avaliação clínica e urodinâmica de controle foram realizadas 4 meses após o tratamento.



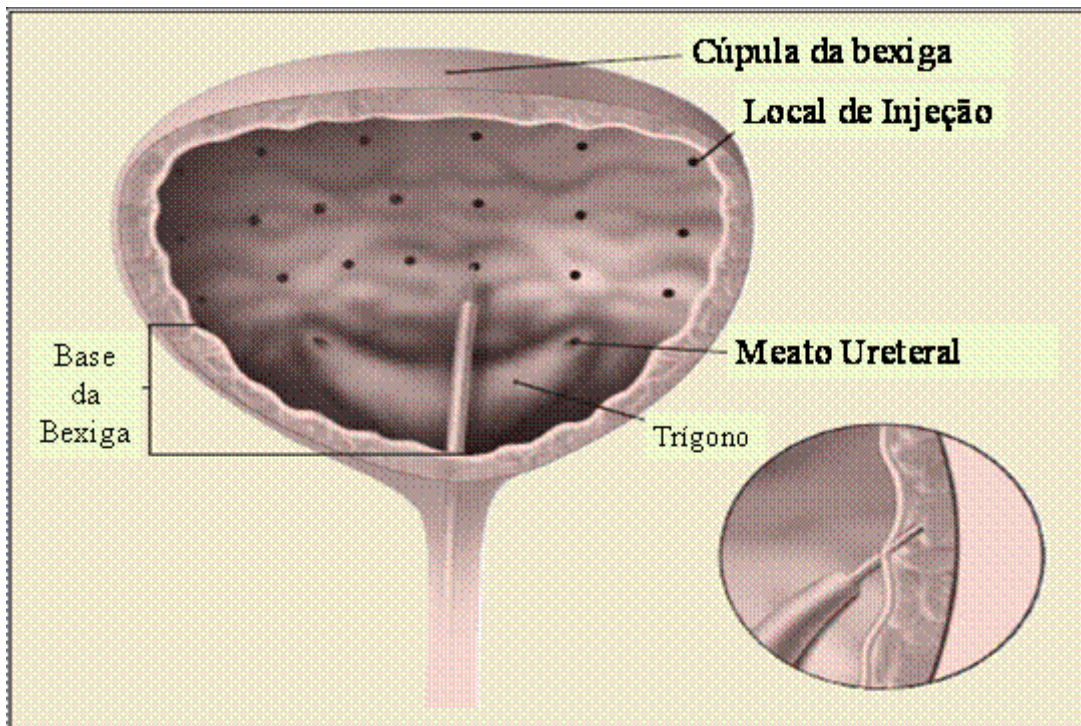


Figura -2 Técnica de injeção toxina botulínica (Ginsberg D, J Urol 2012)

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa SPSS (versão 13.0). Dois testes t pareados para ou duas amostras independentes, teste exato de Fisher, qui-quadrado de Yates testes e uma regressão logística para dados binários foram realizados com um limiar de significância de 0,05. Antes de cada teste t, a hipótese de igualdade de variâncias foi verificada através do teste de Levene.

## RESULTADOS

Os pacientes toleraram bem todos os procedimentos, não se observando complicações agudas relacionadas com as injeções.

Trinta pacientes (88,2%) ficaram completamente continentes após o procedimento, porém seis pacientes apresentaram resposta clínica de duração inferior a quatro meses e cuja resposta foi

considerada ineficaz. Quatro pacientes (11,8%) permaneceram incontinentes 4 meses após o tratamento, apesar de melhora na maioria dos parâmetros urodinâmicos e das perdas urinárias. Vinte e quatro (70%) pacientes permaneceram continente por mais de 4 meses e foram considerados com resposta satisfatória. Doze pacientes (35,2%) apresentaram bexiga arreflexa após o procedimento. Após quatro meses de seguimento, a urodinâmica revelou aumento da CCM ( $p < 0,001$ ), aumento do VR ( $p < 0,001$ ), redução da PDM ( $p < 0,001$ ). Já a complacência não apresentou alteração significativa ( $p = 0,366$ ) (Tabela I). Houve diferença significativa entre a maioria dos parâmetros urodinâmicos pré-tratamento nos pacientes com boa resposta em relação aos com resposta insatisfatória. A CCM ( $p = 0,019$ ), o VR (0,041) e complacência ( $p = 0,043$ ) foram maiores. A PDM não demonstrou diferença ( $p = 0,691$ ) (Tabela II).

Tabela I – Parâmetros urodinâmicos antes e depois da injeção de toxina botulínica

	Antes (n=34)	Depois (n=34)	Valor- <i>p</i> *
Capacidade cistométrica			
máxima (ml)	309 ± 155	492 ± 193	<0.001
Pressão detrusora máxima			
(cmH <sub>2</sub> O)	70 ± 27	41 ± 20	< 0.001
Volume reflexo (ml)	228 ± 99	381 ± 229	<0.001
Complacência (ml/cmH <sub>2</sub> O)	32 ± 21	29 ± 18	=0.366

\* Paired, two-sided Student's t-test

Tabela II- Parâmetros urodinâmicos antes da injeção de toxina botulínica

	Boa resposta (n=24)	Resposta insatisfatória (n=10)	Valor- <i>p</i> *
Capacidade cistométrica máxima (ml)	335 ± 157	246 ± 138	0.019
Pressão detrusora máxima (cmH <sub>2</sub> O)	68 ± 27	72 ± 26	0.691
Volume reflexo (ml)	243 ± 95	193 ± 103	0.041
Complacência (ml/cmH <sub>2</sub> O)	37 ± 23	20 ± 9,6	0.043

\* Mann-Whitney U Test for two independent sample

Em relação à cistografia antes do procedimento, 24 pacientes (70%) não apresentavam divertículos, oito pacientes apresentavam entre 1 e 10 divertículos e 2 pacientes tinham mais de 10 divertículos. Pelo teste exato de Fischer, não foi possível afirmar que a prevalência de divertículos tenha sido diferente quando comparados os grupos com bom resultado (30%) e aqueles com resultado insatisfatório (29,2%) ( $p > 0,999$ ). Em relação à capacidade vesical na cistografia, a média foi de  $351,0 \pm 259,3$  ml no grupo com bom resultado e  $315,8 \pm 212$  ml no grupo com resultado insatisfatório. Segundo o teste t de Student, não houve diferença significativa entre os grupos ( $p = 0,720$ ). No que diz respeito à forma da bexiga, havia 22 arredondadas e 11 em forma de pinheiro e/ou piriforme. Através do teste exato de Fischer, não foi observado relação entre a forma da bexiga antes do procedimento e o resultado do tratamento ( $p = 0,271$ ). Também não se observou associação entre a arreflexia pós-procedimento e a presença de divertículos ( $p = 0,714$ ) ou a forma vesical ( $p = 0,140$ ) na cistografia.

## DISCUSSÃO

As injeções de TB-A no detrusor proporcionam uma melhora clinicamente significativa em pacientes com HDN refratária a anticolinérgicos e são muito bem toleradas (5;6). Observou-se continência durante um período de mais de 4 meses em 70% dos pacientes submetidos ao tratamento com TB-A. Em estudos com populações de pacientes semelhantes, a porcentagem de continência após a injeção da toxina variou de 42 a 87% (9). Karsenty et al. relataram que os agentes anticolinérgicos podem ser interrompido em 28% a 58% dos pacientes após a terapia com TB-A e a dose pode ser substancialmente reduzida nos pacientes restantes (9). Após 4 meses de seguimento, vinte pacientes (58,8%) haviam diminuído a dose de anticolinérgicos, cinco (14,7%) interromperam o uso e nove (26,5%) não modificaram a dose da medicação (Tabela III). Entre os 24 pacientes com resposta satisfatória 5 suspenderam os anticolinérgicos e 16 destes pacientes conseguiram diminuir a dose de anticolinérgicos após o procedimento (Tabela IV).

Tabela III – Uso de anticolinérgicos após injeção de toxina botulínica (Total)

Uso de anticolinérgicos	Nº pacientes
Não diminuiu	9 ( 26,5%)
Diminuiu	20 ( 58,8%)
Suspendeu	5 ( 14,7%)
Total	34 (100%)

Tabela IV – Uso de anticolinérgicos após injeção de toxina botulínica (resultados satisfatórios)

Uso de anticolinérgicos	Nº pacientes
Não diminuiu	3 ( 12,5%)
Diminuiu	16 ( 66,6%)
Suspendeu	5 ( 20,8%)
Total	24 (100%)

Existem alguns fatores que podem relacionar aos resultados das injeções intradetrusoras de TB-A. Por exemplo o que é considerado uso de altas doses de anticolinérgicos antes do procedimento (bexiga refratária) (7), qual a dose ideal de TB-A (10;11), diferentes formulações farmacêuticas (12;13) e a técnica de injeção (10). Estes fatores podem explicar algumas diferenças nos resultados de alguns estudos(9). Os resultados obtidos na nossa população de pacientes foi semelhante ao de estudos anteriores. Porém apesar dos pacientes apresentarem HDN, serem refratários aos agentes anticolinérgicos, existe uma porcentagem com resultados insatisfatórios.

Embora tenha sido relatado que alterações podem ocorrer no músculo detrusor da HDN (14;15), foi postulado que a morfologia da bexiga (forma e presença de divertículos) poderia ser causa dessas alterações, podendo influenciar os resultados da injeção da TB-A nestes casos(7). Estas alterações das formas vesicais são, provavelmente, o resultado da hipertrofia do músculo liso e mudanças na matriz de tecido conjuntivo que não respondem bem aos tratamentos conservadores. Apesar disso o presente estudo não conseguiu demonstrar que os parâmetros da cistografia pudessem nos indicar quais seriam os casos mais propensos a terem melhores resultados.

Em relação aos parâmetros urodinâmicos, observou-se neste estudo que as bexigas que apresentavam melhor complacência, maior CCM e maior VR antes do tratamento apresentaram uma resposta mais adequada ao tratamento (Tabela-II), além de ter-se verificado também que não houve mudança significativa da complacência após o procedimento ( $p=0,366$ ) (Tabela I). Sugerindo que a complacência está relacionada a alterações da parede vesical pouco responsivas ao tratamento medicamentoso, e portanto relacionada diretamente com a resposta a este tratamento. Existem algumas controvérsias em relação a este aspecto, estudo conduzido por Klaphajone J(16) apesar de um número pequeno de pacientes, não demonstrou esta relação.

Concluindo, neste estudo a cistografia não mostrou ser um fator preditivo da resposta ao tratamento com TB-A em HDN refratário. Observou-se no estudo urodinâmico que bexigas de maior CCM, maior VR e maior complacência apresentaram resultados melhores após o tratamento. A complacência vesical não apresentou melhora significativa após o procedimento, sendo um fator importante a ser observado.

## Lista de referências

- (1) van EE. Classics in infectious diseases. A new anaerobic bacillus and its relation to botulism. E. van Ermengem. Originally published as "Ueber einen neuen anaeroben Bacillus und seine Beziehungen zum Botulismus" in *Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten* 26: 1-56, 1897. *Rev Infect Dis* 1979 Jul;1(4):701-19.
- (2) Comella CL, Pullman SL. Botulinum toxins in neurological disease. *Muscle Nerve* 2004 May;29(5):628-44.
- (3) Smith CP, Franks ME, McNeil BK, Ghosh R, de Groat WC, Chancellor MB, et al. Effect of botulinum toxin A on the autonomic nervous system of the rat lower urinary tract. *J Urol* 2003 May;169(5):1896-900.
- (4) Schurch B, Stohrer M, Kramer G, Schmid DM, Gaul G, Hauri D. Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol* 2000 Sep;164(3 Pt 1):692-7.
- (5) Schurch B, De SM, Denys P, Chartier-Kastler E, Haab F, Everaert K, et al. Botulinum toxin type a is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. *J Urol* 2005 Jul;174(1):196-200.
- (6) Schurch B, Denys P, Kozma CM, Reese PR, Slaton T, Barron RL. Botulinum toxin A improves the quality of life of patients with neurogenic urinary incontinence. *Eur Urol* 2007 Sep;52(3):850-8.
- (7) Alvares RA, Silva JA, Barboza AL, Monteiro RT. Botulinum toxin A in the treatment of spinal cord injury patients with refractory neurogenic detrusor overactivity. *Int Braz J Urol* 2010 Nov;36(6):732-7.
- (8) Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology* 2003 Jan;61(1):37-49.
- (9) Karsenty G, Denys P, Amarenco G, De SM, Game X, Haab F, et al. Botulinum toxin A (Botox) intradetrusor injections in adults with neurogenic detrusor overactivity/neurogenic overactive bladder: a systematic literature review. *Eur Urol* 2008 Feb;53(2):275-87.
- (10) Smaldone MC, Ristau BT, Leng WW. Botulinum toxin therapy for neurogenic detrusor overactivity. *Urol Clin North Am* 2010 Nov;37(4):567-80.
- (11) Ginsberg D, Gousse A, Keppenne V, Sievert KD, Thompson C, Lam W, et al. Phase 3 efficacy and tolerability study of onabotulinumtoxinA for urinary incontinence from neurogenic detrusor overactivity. *J Urol* 2012 Jun;187(6):2131-9.
- (12) Del PG, Filocamo MT, Li M, V, Macchiarella A, Cecconi F, Lombardi G, et al. Neurogenic

detrusor overactivity treated with english botulinum toxin a: 8-year experience of one single centre. *Eur Urol* 2008 May;53(5):1013-9.

- (13) Gomes CM, de Castro Filho JE, Rejowski RF, Trigo-Rocha FE, Bruschini H, de Barros Filho TE, et al. Experience with different botulinum toxins for the treatment of refractory neurogenic detrusor overactivity. *Int Braz J Urol* 2010 Jan;36(1):66-74.
- (14) Haferkamp A, Dorsam J, Resnick NM, Yalla SV, Elbadawi A. Structural basis of neurogenic bladder dysfunction. III. Intrinsic detrusor innervation. *J Urol* 2003 Feb;169(2):555-62.
- (15) Haferkamp A, Dorsam J, Resnick NM, Yalla SV, Elbadawi A. Structural basis of neurogenic bladder dysfunction. II. Myogenic basis of detrusor hyperreflexia. *J Urol* 2003 Feb;169(2):547-54.
- (16) Klaphajone J, Kitisomprayoongkul W, Sriplakit S. Botulinum toxin type A injections for treating neurogenic detrusor overactivity combined with low-compliance bladder in patients with spinal cord lesions. *Arch Phys Med Rehabil* 2005 Nov;86(11):2114-8.

## DISCUSSÃO

As injeções intradetrusora de TB-A proporcionam uma melhora clinicamente significativa em pacientes com HDN refratária aos anticolinérgicos e são muito bem toleradas (1). No presente estudo observou-se continência durante período superior a 4 meses em 70% dos pacientes submetidos ao tratamento, sendo que 66% destes conseguiram reduzir a dose de anticolinérgicos e 20% suspenderam esta medicação. No total dos pacientes também houve redução de anticolinérgicos, porém em menor escala. Em outros estudos com populações semelhantes de pacientes, o percentual de continentes após a injeção da toxina variou de 42 % a 87 % e 28 a 58 % interromperam o uso de anticolinérgicos (2).

Observou-se em relação a avaliação da qualidade de vida, através do questionário(ICIQ-SF), uma diminuição importante do escore após o procedimento, significando boa satisfação dos pacientes com o resultado. A mediana de escore passou de 18, para 5 após o procedimento (Figura 4). Este dado está de acordo com estudos de Schurch B (3) e Sussman D (4) que também demonstraram satisfação dos pacientes com doses diferentes de TB.

Há algumas limitações no que diz respeito aos estudos com a TB- A intradetrusora. As doses de anticolinérgicos consideradas elevadas e refratárias ao tratamento não estão bem definidas e em alguns estudos estas doses não são divulgadas(5) e em outros essas doses poderiam ainda ser aumentadas, na nossa opinião. Podendo assim conseguir melhores resultados antes da utilização da toxina botulínica. Outros estudos consideram bexigas refratárias aquelas onde há intolerância aos anticolinérgicos. Neste estudo, incluímos apenas casos em que foi utilizado 40 mg ou mais de oxibutinina ao dia, intravesical ou associação com oral, sem resposta satisfatória, que seriam aquelas de tratamento mais difícil. Pannek, J descreveu bons resultados com doses de 45 mg de oxibutinina (associação oral e intravesical), podendo evitar tratamentos mais invasivos em muitos pacientes (6).

Embora não haja consenso sobre a dose ótima ou normatização do procedimento para a injeção da TB no músculo detrusor, a maioria dos estudos utilizou a técnica descrita por Schurch et al, na dose de 300 UI. No entanto, alguns grupos optaram por utilizar doses menores de 200 UI, como Kuo et al. que mostraram respostas semelhantes com doses de 200 UI. No entanto, este estudo foi realizado com HDN e idiopática (7). Em estudo recente Ginsberg, D et al, compararam doses de 200 ou 300 UI TB-A. Ambas foram bem toleradas e diminuíram os episódios de perdas semanais e a pressão detrusora máxima, Houve aumento da CCM e melhora da qualidade de vida



em comparação com o placebo. Não se observou benefícios na eficácia ou duração dos efeitos comparando as doses de 300 e 200 UI. A dose de 200 UI teve um perfil de segurança mais favorável(8). Em relação à técnica de aplicação, é importante considerar que a parede da bexiga neurogênica não é regular, podendo apresentar diferentes espessuras. Sendo assim, pode haver injeção inadvertida do medicamento fora da parede da bexiga, mesmo em procedimentos realizados pelo mesmo cirurgião e utilizando materiais endoscópicos convencionais. Além disso, a injeção pode ocorrer muitas vezes, numa região subendotelial. Um estudo de Kuo et al mostrou que não houve diferença na resposta comparando injeção subendotelial e intradetrusora, mas o grupo de doentes foi de tamanho limitado (9).

Definimos como 4 meses de continência um bom resultado ao tratamento. Pensamos que o procedimento sendo realizado até duas a três vezes por ano, seria viável, pois um número maior de procedimentos, especialmente para pacientes que necessitam de tratamento por tempo indeterminado, poderia ser insustentável.

Embora tenha sido relatado que alterações podem ocorrer no músculo detrusor da HDN (10;11), foi postulado que a morfologia da bexiga (forma e presença de divertículos) poderia ser causa dessas alterações, podendo influenciar os resultados da injeção da TB-A nestes casos(12). Estas alterações das formas vesicais são, provavelmente, o resultado da hipertrofia do músculo liso e mudanças na matriz de tecido conjuntivo que não respondem bem aos tratamentos conservadores. Apesar disso o presente estudo não conseguiu demonstrar que os parâmetros da cistografia pudessem nos indicar quais seriam os casos mais propensos a terem melhores resultados.

Em relação aos parâmetros urodinâmicos, observou-se neste estudo que as bexigas que apresentavam melhor complacência, maior CCM e maior VR antes do tratamento apresentaram uma resposta mais adequada ao tratamento, além de ter-se verificado também que não houve mudança significativa da complacência após o procedimento. Sugerindo que a complacência está relacionada a alterações da parede vesical pouco responsivas ao tratamento medicamentoso, e portanto relacionada diretamente com a resposta a este tratamento. Porém existem algumas controvérsias em relação a este aspecto, estudo conduzido por Klaphajone J(13) apesar de um número pequeno de pacientes, não demonstrou esta relação.

Concluindo, neste estudo a cistografia não mostrou ser um fator preditivo da resposta ao tratamento com TB-A em HDN refratária. Observou-se no estudo urodinâmico que bexigas de maior CCM, maior VR e maior complacência apresentaram resultados melhores após o tratamento. A complacência vesical não apresentou melhora significativa após o procedimento, sendo um fator

importante a ser observado. Em nosso estudo, bem como na literatura, houve melhora na maioria dos parâmetros urodinâmicos analisados após a injeção de TB, com bons resultados em 70% dos pacientes. Houve melhora significativa das perdas urinárias refletindo em satisfação importante, através da medida dos escores do questionário ICIQ-SF.

## Lista de referências

- (1) Schurch B, De SM, Denys P, Chartier-Kastler E, Haab F, Everaert K, et al. Botulinum toxin type a is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. *J Urol* 2005 Jul;174(1):196-200.
- (2) Karsenty G, Denys P, Amarenco G, De SM, Game X, Haab F, et al. Botulinum toxin A (Botox) intradetrusor injections in adults with neurogenic detrusor overactivity/neurogenic overactive bladder: a systematic literature review. *Eur Urol* 2008 Feb;53(2):275-87.
- (3) Schurch B, Denys P, Kozma CM, Reese PR, Slaton T, Barron RL. Botulinum toxin A improves the quality of life of patients with neurogenic urinary incontinence. *Eur Urol* 2007 Sep;52(3):850-8.
- (4) Sussman D, Patel V, Del PG, Lam W, Globe D, Pommerville P. Treatment satisfaction and improvement in health-related quality of life with onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *Neurourol Urodyn* 2013 Mar;32(3):242-9.
- (5) Kuo HC. Urodynamic evidence of effectiveness of botulinum A toxin injection in treatment of detrusor overactivity refractory to anticholinergic agents. *Urology* 2004 May;63(5):868-72.
- (6) Pannek J, Sommerfeld HJ, Botel U, Senge T. Combined intravesical and oral oxybutynin chloride in adult patients with spinal cord injury. *Urology* 2000 Mar;55(3):358-62.
- (7) Kuo HC. Will suburothelial injection of small dose of botulinum A toxin have similar therapeutic effects and less adverse events for refractory detrusor overactivity? *Urology* 2006 Nov;68(5):993-7.
- (8) Ginsberg D, Gousse A, Keppenne V, Sievert KD, Thompson C, Lam W, et al. Phase 3 efficacy and tolerability study of onabotulinumtoxinA for urinary incontinence from neurogenic detrusor overactivity. *J Urol* 2012 Jun;187(6):2131-9.
- (9) Kuo HC. Comparison of effectiveness of detrusor, suburothelial and bladder base injections of botulinum toxin a for idiopathic detrusor overactivity. *J Urol* 2007 Oct;178(4 Pt 1):1359-63.
- (10) Haferkamp A, Dorsam J, Resnick NM, Yalla SV, Elbadawi A. Structural basis of neurogenic bladder dysfunction. III. Intrinsic detrusor innervation. *J Urol* 2003 Feb;169(2):555-62.
- (11) Haferkamp A, Dorsam J, Resnick NM, Yalla SV, Elbadawi A. Structural basis of neurogenic bladder dysfunction. II. Myogenic basis of detrusor hyperreflexia. *J Urol* 2003 Feb;169(2):547-54.
- (12) Alvares RA, Silva JA, Barboza AL, Monteiro RT. Botulinum toxin A in the treatment of spinal cord injury patients with refractory neurogenic detrusor overactivity. *Int Braz J Urol* 2010 Nov;36(6):732-7.

- (13) Klaphajone J, Kitisomprayoonkul W, Sriplakit S. Botulinum toxin type A injections for treating neurogenic detrusor overactivity combined with low-compliance bladder in patients with spinal cord lesions. *Arch Phys Med Rehabil* 2005 Nov;86(11):2114-8.

**ANEXO I**  
**International Consultation on Incontinence Questionnaire – Short Form (ICIQ-SF) –**  
**Versão em português**

**ICIQ - SF**

Nome do Paciente: \_\_\_\_\_ Data de Hoje: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Muitas pessoas perdem urina alguma vez. Estamos tentando descobrir quantas pessoas perdem urina e o quanto isso as aborrece. Ficaríamos agradecidos se você pudesse nos responder às seguintes perguntas, pensando em como você tem passado, em média nas ÚLTIMAS QUATRO SEMANAS.

1. Data de Nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (Dia / Mês / Ano )  
2. Sexo: Feminino  Masculino

3. Com que freqüência voce perde urina? (assinale uma resposta)
- |                               |                          |   |
|-------------------------------|--------------------------|---|
| Nunca                         | <input type="checkbox"/> | 0 |
| Uma vez por semana ou menos   | <input type="checkbox"/> | 1 |
| Duas ou três vezes por semana | <input type="checkbox"/> | 2 |
| Uma vez ao dia                | <input type="checkbox"/> | 3 |
| Diversas vezes ao dia         | <input type="checkbox"/> | 4 |
| O tempo todo                  | <input type="checkbox"/> | 5 |

4. Gostaríamos de saber a quantidade de urina que você pensa que perde (assinale uma resposta)
- |                         |                          |   |
|-------------------------|--------------------------|---|
| Nenhuma                 | <input type="checkbox"/> | 0 |
| Uma pequena quantidade  | <input type="checkbox"/> | 2 |
| Uma moderada quantidade | <input type="checkbox"/> | 4 |
| Uma grande quantidade   | <input type="checkbox"/> | 6 |

5. Em geral quanto que perder urina interfere em sua vida diária? Por favor, circule um número entre 0 (não interfere) e 10 (interfere muito)
- |               |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |                 |
|---------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|-----------------|
| 0             | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |                 |
| Não interfere |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    | Interfere muito |

ICIQ Score: soma dos resultados 3 + 4 + 5 = \_\_\_\_\_

6. Quando você perde urina?  
(Por favor assinale todas as alternativas que se aplicam a você)
- |   |                          |
|---|--------------------------|
| Nunca   | <input type="checkbox"/> |
| Perco antes de chegar ao banheiro                   | <input type="checkbox"/> |
| Perco quando tusso ou espiro                        | <input type="checkbox"/> |
| Perco quando estou dormindo                         | <input type="checkbox"/> |
| Perco quando estou fazendo atividades físicas       | <input type="checkbox"/> |
| Perco quando terminei de urinar e estou me vestindo | <input type="checkbox"/> |
| Perco sem razão óbvia                               | <input type="checkbox"/> |
| Perco o tempo todo                                  | <input type="checkbox"/> |

**“Obrigado por você ter respondido às questões”**

Versão em português do ICIQ-SF.