

# Toxina Botulínica Tipo A no Tratamento de Hiperatividade Detrusora Neurogênica Refratária a Anticolinérgicos: Resultados e Avaliação de Qualidade de Vida

Ronaldo Alvarenga Álvares\*, Marcelo Dias Sanches, Ivana Duval Araújo

Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação de Belo Horizonte, MG

## ABSTRACT

**Objectives:** To evaluate the efficacy and quality of life of botulinum toxin type A injections in the detrusor muscle in patients with spinal cord injuries and urinary incontinence due to detrusor overactivity that is refractory to anticholinergic agents.

**Materials and Methods:** We prospectively evaluated 34 patients with spinal cord injuries who required intermittent catheterization for bladder emptying. All patients exhibited detrusor overactivity and urinary incontinence that was unresponsive to treatment with  $\geq 40$  mg oxybutynin. The pre-treatment assessment included a complete urodynamic study and ultrasonography of the kidneys and urinary tract as well as a quality of life questionnaire (ICIQ-SF). Follow-up was completed after 4 months and included urodynamics, consultations and quality of life questionnaires.

**Results:** After the procedure, the maximum cystometric capacity ( $p < 0.001$ ) and the reflex volume ( $p < 0.001$ ) increased, the maximum detrusor pressure decreased ( $p < 0.001$ ), and compliance did not exhibit statistically significant changes ( $p = 0.366$ ). Quality of life scores significantly improved, with a median reduction from 18 to 5 ( $p < 0.001$ ), indicating satisfaction with the outcome. Twenty-nine patients (85.3%) were maintained on anticholinergics after the procedure, and 5 patients (14.7%) discontinued anticholinergic use after becoming continent.

**Conclusion:** Botulinum toxin in the treatment of neurogenic detrusor overactivity refractory to anticholinergics has become a good alternative to more invasive treatments. In the present study, as observed in the literature, there was improvement in most urodynamic parameters as well as important patient satisfaction with the results, as measured with quality of life questionnaire.

## INFORMAÇÕES

### Correspondência:

Rua Ouro Preto, 1372  
AP 801  
Belo Horizonte, MG  
CEP 30170-041  
ronaldoalvares@sarah.br

### Palavras-Chave:

neurogenic bladder, spinal cord injury, botulinum toxin type A, quality of life.

## 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<sup>(1)</sup>. 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<sup>(2)</sup>. 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<sup>(3)</sup>. 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<sup>(4)</sup>, 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<sup>(5)</sup>. 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<sup>(6)</sup> 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<sup>(7)</sup>. Sua segurança e eficácia foram confirmadas em estudo placebo - controlado randomizado<sup>(8)</sup>. 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<sup>(7,9)</sup>. 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<sup>(10)</sup>.

## MÉTODOS

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 ± 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 oxibutina intravesical ou associação com oral) e incontinência.

Todos os métodos e definições foram baseados na padronização da terminologia da função do trato urinário inferior<sup>(11)</sup>. 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.

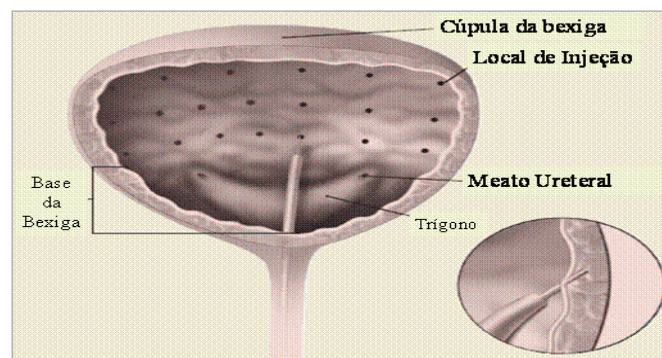
A avaliação inicial dos pacientes antes do procedimento incluiu história clínica, exame físico, ultrassonografia dos

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)<sup>(10;12)</sup>. 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<sup>(11)</sup>. 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<sup>(7)</sup> (Figura 1). Os pacientes que apresentaram melhora após o procedimento, foram instruídos a progressivamente diminuir 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)



Fonte: Ginsberg D, J Urol 2012

A avaliação clínica ambulatorial, urodinâmica e preenchimento do questionário (ICIQ-SF)<sup>(10;12)</sup> foi realizada 4 meses após o tratamento. Outra dose da TB foi indicada para pacientes que permaneceram continentares 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 continentares, porém seis pacientes cuja resposta clínica durou menos de 4 meses foram considerados fracassos. Outros quatro pacientes (11,8%) permaneceram incontinentes quatro meses após o tratamento e foram considerados fracassos. Vinte e quatro (70%) pacientes permaneceram continentares 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.**

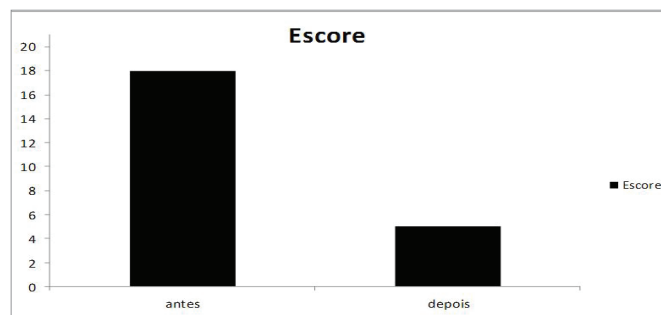
	ANTES (N=34)	DEPOIS (N=34)	VALOR- P*
Capacidade Cistome-trica Máxima (ml)	309 ± 155	492 ± 193	<0.001
Pressão Detrusora Máxima (cm H <sub>2</sub> O)	70 ± 27	41 ± 20	< 0.001
Volume Reflexo (ml)	228 ± 99	381 ± 229	<0.001
Complacência (ml/cm H <sub>2</sub> O)	32 ± 21	29 ± 18	=0.366

\* 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 2).

**FIGURA 2**

Escore de incontinência antes e após uso da toxina botulínica.



Fonte: Arquivo Pessoal.

## DISCUSSÃO

As injeções intradetrusoras de TB-A proporcionam uma melhora clinicamente significativa em pacientes com HDN refratária aos anticolinérgicos e são muito bem toleradas<sup>(8)</sup>. 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<sup>(13)</sup>.

Neste estudo, não se observou alteração estatística da complacência vesical após a injeção da TB-A, em contraste com outros relatos na literatura<sup>(13)</sup>. 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<sup>(14)</sup>, podendo influenciar os resultados. Outros estudos consideram bexigas refratárias aquelas com intolerância aos anticolinérgicos<sup>(15)</sup>. 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<sup>(7)</sup>, 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<sup>(16)</sup>. 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<sup>(17)</sup>. 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<sup>(18)</sup>. 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<sup>(19)</sup>. 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.

## 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. Sbotulinum 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. *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.