

O USO DA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A NA UROLOGIA

THE USE OF BOTULINUM TOXIN TYPE A IN UROLOGY

RÚITER SILVA FERREIRA

Palavras-chave: Toxina botulínica tipo A, hiperatividade detrusora idiopática, hiperatividade detrusora neurogênica, síndrome da bexiga dolorosa, hiperplasia prostática benigna, estudo urodinâmico

Keywords: Botulinum toxin type A, idiopathic detrusor overactivity, neurogenic detrusor overactivity, painful bladder syndrome, benign prostatic hyperplasia, urodynamic study

RESUMO

Essa revisão destaca o uso da toxina botulínica tipo A na Urologia principalmente no tratamento da hiperatividade detrusora (HD). Drogas anticolinérgicas são usualmente o padrão-ouro para tratar HD. Efeitos adversos e perda de eficácia são as duas principais causas para considerar tratamentos alternativos. Até recentemente, cirurgia invasiva (principalmente ampliação vesical) era a única opção de tratamento disponível para pacientes com HD intratável. Esse artigo considera a injeção de toxina botulínica tipo A como um tratamento alternativo à cirurgia em pacientes com HD que não respondem à terapia anticolinérgica. O uso da toxina botulínica tipo A tem expandido na síndrome da bexiga dolorosa e na hiperplasia benigna da próstata com resultados preliminares promissores.

ABSTRACT

This review highlights the use of botulinum toxin type A in the Urology mainly in the medical treatment of detrusor overactivity (DO). Anticholinergic drugs are usually the gold standard to treat detrusor overactivity. Adverse effects and lack of efficacy are two the main causes for considering alternatives treatments. Until recently, invasive surgery (mainly bladder augmentation) was the only available treatment option for patients with intractable DO. This article considers botulinum toxin type A injection as an alternative treatment to surgery in patients with DO who do not respond to anticholinergic therapy. The use of botulinum toxin type A has also expanded into the painful bladder syndrome and in benign prostatic hyperplasia with promising preliminary results.

INTRODUÇÃO

Seguindo a primeira publicação sobre o uso da Toxina Botulínica Tipo A (TBA) no tratamento da dissinergia detrusor-esfincteriana (DDE) em pacientes portadores de lesão medular (LM) em 1988⁽¹⁾ a aplicação da TBA tem expandido consideravelmente para várias condições que afetam o trato urinário inferior que incluem a hiperatividade detrusora de origem neurogênica e idiopática, bexiga hiperativa devido aumento da sensação vesical, síndrome da bexiga dolorosa/cistite intersticial, hiperplasia benigna da próstata (HBP)⁽²⁾.

O objetivo dessa revisão é apresentar dados de eficácia clínica e segurança do crescente uso da TBA na Urologia. O foco da revisão será na aplicação atualmente mais comum da TBA que é o tratamento dos sintomas do trato urinário inferior associados à hiperatividade detrusora de origem neurogênica, mas as demais indicações serão consideradas brevemente.

A síndrome da bexiga hiperativa (SBH) é uma condição comum que afeta 16,5% da população da Europa e Estados Unidos da América⁽³⁾ e tem um impacto socioeconômico comparável ao

diabetes⁽⁴⁾. Os achados clínicos de pacientes com SBH incluem urgência e frequência com ou sem urge incontinência urinária e nictúria⁽²⁾. A etiologia mais comum da SBH é a presença de hiperatividade detrusora de origem idiopática ou neurogênica (por exemplo, em lesões medulares, esclerose múltipla, espinha bífida, acidentes vasculares cerebrais, doença de Parkinson e etc.)⁽⁵⁾.

O uso de drogas anticolinérgicas administradas por via oral (VO) é a primeira linha de tratamento da SBH com efeito supressivo documentado nos sintomas associados à hiperatividade detrusora em 70% dos pacientes⁽⁶⁾. Porém, a alta incidência de efeitos colaterais como boca seca, obstipação e turvação visual limitam seu uso e adesão a longo prazo⁽⁷⁾.

A ampliação vesical com segmento intestinal é considerada o tratamento de escolha para pacientes com hiperatividade detrusora refratários ao tratamento conservador⁽⁸⁾. Caracteriza-se por ser um procedimento altamente invasivo, irreversível e associado a complicações cirúrgicas precoces e eventos adversos a longo-prazo como alterações metabólicas que podem agravar a função renal, formação de cálculos, risco de perfuração e surgimento de neoplasias⁽⁹⁻¹¹⁾.

Tratamentos propostos como alternativas intermediárias para preencher a lacuna entre a medicação oral e a ampliação vesical como a instilação intravesical de neurotoxinas como a capsaicina e a resiferatoxina não tem apresentado resultados satisfatórios⁽²⁾. A neuromodulação sacral, apesar da evolução das técnicas cirúrgicas de implantação e melhora na tecnologia do equipamento, permanece uma opção invasiva, de alto custo e com altas taxas de complicações⁽²⁾.

O uso da TBA aplicada diretamente no detrusor tem ganhado destaque nos últimos anos. Os primeiros estudos com injeção intradetrusor demonstraram resultados promissores do ponto de vista clínico e urodinâmico^(12,13) por um período de até 36 semanas⁽¹⁴⁾.

A TBA foi identificada em 1895 por Pierre Emile van Ermenegem⁽¹⁵⁾. Na década de 20 Hermann Sommer da Universidade da Califórnia em São Francisco isolou a toxina em forma purificada e estável. Porém, somente em 1946 Edward J. Schantz conseguiu purificá-la em forma cristalina. Na década de 50, Vernon Brooks observou que TBA, quando injetada em músculo hiperativo, bloqueava a liberação da acetilcolina a partir das terminações nervosas pré-sinápticas induzindo paralisia reversível do músculo. A partir dessas observações, despertou-se o interesse pela TBA como novo agente terapêutico potencial⁽¹⁶⁾. Em 1973, Alan Scott, um oftalmologista, publicou o primeiro estudo sobre o efeito da toxina botulínica no músculo reto lateral de macacos. Em 1981, o mesmo autor publicou o primeiro relato de aplicação no tratamento do estrabismo. Desde que o Food and Drug Administration (FDA) aprovou a TBA (Botox®, Allergan) em 1989 para o tratamento de estrabismo, bléfarospasmo essencial e desordens do VII nervo craniano experiência mundial tem demonstrado que esse agente terapêutico é seguro e eficaz para numerosas indicações⁽¹⁶⁾.

A TBA é uma neurotoxina produzida pelo *Clostridium botulinum*, bactéria anaeróbica gram-positiva⁽¹⁰⁾. É a substância mais tóxica para o homem encontrada na natureza causando paralisia flácida da musculatura esquelética devido ao bloqueio pré-sináptico da liberação da acetilcolina⁽¹⁷⁾. Um único grama da toxina cristalizada dispersado e inalado mata mais de um milhão de pessoas, embora fatores técnicos tornariam essa disseminação difícil⁽¹⁸⁾. A dose letal da TBA para humanos não é conhecida, mas pode ser estimada a partir de estudos em primatas. Extrapolando para humanos, a dose letal para uma pessoa de 70 kg seria aproximadamente 0,09-0,15 µg por via endovenosa ou intramuscular, 0,70-0,90 µg por via inalatória e 70 µg por via oral⁽¹⁸⁾.

A toxina botulínica apresenta 7 sorotipos distintos, mas estruturalmente similares. Os tipos são A, B, C, D, E, F e G. Apenas os tipos A e B têm aplicações clínicas⁽¹⁵⁾. Do ponto de vista estrutural, a toxina botulínica é um polipeptídeo composto de duas cadeias, uma leve de 50 kd e outra pesada de 100 kd unidas através de ponte dissulfeto com um átomo de zinco associado⁽¹⁷⁾. A base de sua fenomenal potência é enzimática. A toxina botulínica é uma zinco-proteinase que quebra uma ou mais das proteínas de fusão que liberam a acetilcolina na junção neuromuscular⁽¹⁸⁾.

As formulações mais avaliadas da TBA é o Botox® (Allergan, EUA) e Dysport® (Ipsen, Reino Unido). A grande maioria dos estudos do efeito da TBA no trato urinário inferior é com utilização do Botox®.

O primeiro relato do uso da TBA no trato urinário inferior foi feito por Dykstra et al. em 1988⁽¹⁾. Os autores injetaram a medicação no músculo do esfíncter uretral externo para tratar DDE em pacientes portadores de LM.

Em 2000, Schurch et al.⁽¹²⁾ relataram, pela primeira vez, os efeitos da injeção da TBA diretamente no detrusor em pacientes com LM e hiperatividade detrusora refratários ao tratamento com anticolinérgicos. Os autores avaliaram 19 pacientes após utilização de 200 a 300 U de TBA (Botox®) diluídas em solução salina 0,9% (10 U/ml) e foram injetadas em 20 a 30 pontos das paredes laterais e posterior preservando-se o trígono utilizando-se cistoscópio e agulha flexível, figuras 1 e 2. As avaliações foram realizadas com seis e 36 semanas de seguimento. Após seis semanas, 17 dos 19 pacientes apresentavam continência urinária completa. Na avaliação da 36ª semana a capacidade cistométrica máxima apresentou aumento significativo de 293,6 ± 145,2 ml para 457,5 ± 120,2 ml enquanto a pressão máxima do detrusor reduziu significativamente de 65,6 ± 29,2 cm H₂O para 36,5 ± 15,4 cm H₂O. A complacência vesical também aumentou significativamente de 32,6 ± 22,0 ml/cm H₂O para 50,2 ± 34,8 ml/cm H₂O. Efeitos colaterais não foram relatados. Esses resultados muito favoráveis inspiraram novos estudos.

O primeiro estudo randomizado e controlado com placebo avaliando o uso da TBA na hiperatividade detrusora neurogênica

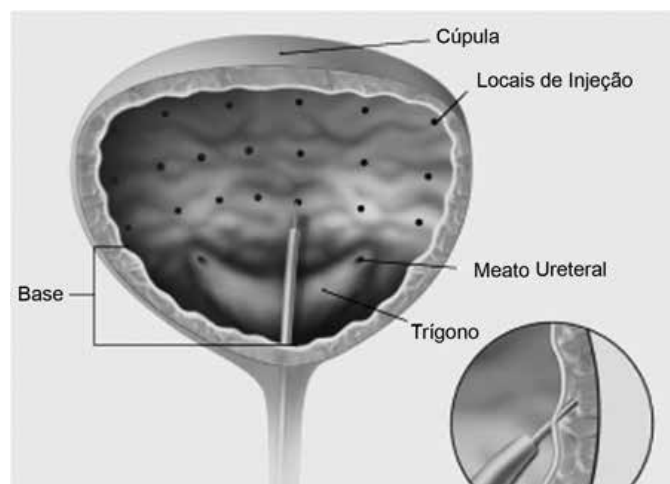


Fig. 1 - Esquema de injeção intradetrusora de TBA com preservação do trígono e cúpula vesical⁽¹⁷⁾

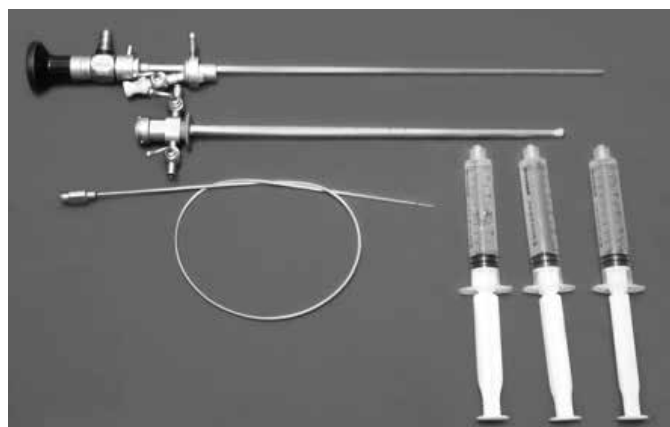


Fig. 2 - Material utilizado para injeção intradetrusora de TBA. Observa-se cistoscópio 20F, agulha flexível 6F x 50 cm e o medicamento diluído em 30 ml de solução fisiológica 0,9% (1 ml/ 10 U) e acondicionado em 3 seringas de 10ml. (Foto acervo pessoal)

foi relatado por Schurch et al.⁽¹⁹⁾ em 2005. Cinquenta e nove pacientes foram randomizados em 3 grupos que receberam TBA (200 ou 300 U) e placebo. Nesse estudo de 24 semanas, observou-se melhora significativa em todos os parâmetros urodinâmicos nos grupos tratados com TBA e não no grupo placebo. A média da redução dos episódios de incontinência nos dois grupos tratados com TBA foi aproximadamente 50% comparado a zero ao grupo placebo. A qualidade de vida (QV) também apresentou melhora significativa nos grupos tratados com TBA. Mesmo sem conclusões definitivas, 200 U pareceu ser igualmente eficaz quando comparado ao uso de 300 U.

Por não ser um tratamento definitivo e ter necessidade de se repetir as injeções após o retorno da hiperatividade detrusora, vários autores iniciaram pesquisas sobre os efeitos a longo prazo da TBA. A duração média da ação da TBA nos grandes estudos é de 9 a 11 meses⁽¹⁴⁾. Injeções repetidas estão associadas com efeitos sustentados com melhora sintomática e nos parâmetros urodinâmicos após a primeira e última injeção comparada à avaliação inicial⁽²⁰⁾.

O relato de efeitos adversos sistêmicos da TBA é raro. Fraqueza muscular generalizada é geralmente transitória⁽¹⁵⁾. Os dados sugerem que efeitos adversos sistêmicos são mais comumente associados com uso da TBA Dysport[®]⁽²¹⁾. Hematúria macroscópica e infecção urinária relacionada à injeção da TBA são mais comumente observados. Karsenty et al.⁽¹⁵⁾, em revisão sistemática da literatura relataram que hematúria leve variou de 2-21%. A incidência de infecção urinária sintomática relacionada à injeção de TBA varia de 4-20%⁽²⁾. Taxas mais altas em torno de 25% foram relatadas por Schurch et al.⁽¹⁹⁾.

Do ponto de vista estrutural e ultraestrutural a TBA não parece causar danos ao detrusor. Haferkamp et al.⁽²²⁾ ao analisarem biópsias do detrusor de pacientes tratados com sucesso com injeção intradetrusora de TBA não observaram sinais de degeneração dos axônios terminais ou alterações significativas de depósito de colágeno. Também não foram observadas mudanças na estrutura do músculo liso incluindo os fascículos das células musculares dentro do espaço intracelular nem no número e tipo de junções das células musculares. Comperat et al.⁽²³⁾ não encontraram diferenças na inflamação ou edema e, interessante, bexiga tratada previamente com TBA apresentavam menos fibrose. Apostolidis et al.⁽²⁾ não encontraram mudanças inflamatórias significativas nem sinais de hiperplasia, displasia ou aumento de fibrose no detrusor após injeção única ou repetida de TBA.

A utilização da TBA em hiperatividade detrusora idiopática, embora estudos demonstrem eficácia e segurança, ainda permanece controversa. Schmid et al.⁽²⁴⁾ avaliaram 100 pacientes portadores de hiperatividade detrusora idiopática refratários ao tratamento oral medicamentoso com anticolinérgicos. Utilizaram 100 U de Botox[®] em 30 pontos diferentes da parede vesical. Após 12 semanas observou-se melhora da função vesical em 88% dos pacientes. Urgência miccional e episódios de incontinência desapareceram em 82% e 86% dos pacientes, respectivamente. A capacidade cistométrica máxima aumentou de 246 ml para 381 ml. Nenhum efeito adverso severo foi observado, exceto 4 casos de retenção urinária temporária. A duração do efeito foi de aproximadamente 9 meses.

Schurch et al.⁽²⁵⁾ chama atenção que uma das desvantagens de se utilizar a TBA para tratar hiperatividade detrusora idiopática é o risco de retenção urinária necessitando uso do cateterismo vesical intermitente que, de acordo com literatura, pode ocorrer em 5-45% dos pacientes. Isso é particularmente importante porque esse grupo de pacientes usualmente não necessitam de manobras para esvaziarem suas bexigas.

Estudos recentes têm demonstrado que a TBA poderia ser considerada para tratar pacientes com síndrome da bexiga dolorosa/cistite intersticial⁽²⁶⁾. A cistite intersticial é uma doença crônica debilitante caracterizada por dor na bexiga que aumenta com o enchimento vesical sendo acompanhada por sintomas de frequência urinária, urgência e nictúria. Sua prevalência na Europa é de 16-18,1 casos por 100.000 habitantes. Apresenta impacto negativo na qualidade de vida⁽²⁾. A fisiopatologia da cistite intersticial permanece desconhecida, mas há evidência crescente sugerindo base neurogênica da dor vesical⁽²⁾. A utilização da TBA baseia-se nos achados sugestivos de sua ação anti-nociceptiva através da modulação das vias sensitivas que podem estar envolvidas na fisiopatologia da cistite intersticial⁽²⁷⁾. Usando várias doses, formulações e técnicas de aplicação vários estudos têm demonstrado taxas de resposta de 20-85% e duração de efeito variando de 1 a 8 meses⁽²⁾.

Estudos clínicos e experimentais têm demonstrado que injeção intraprostática de TBA reduz o volume da glândula sugerindo seu possível uso para tratar os sintomas do trato urinário inferior relacionados com HBP⁽²⁶⁾.

O mecanismo pelo qual a TBA induz atrofia da próstata é desconhecido, mas especula-se que seja devido pela piora da função dos nervos simpáticos e estimulação adrenérgica reduzida da glândula⁽²⁶⁾. Estudos experimentais demonstraram que a injeção intraprostática da TBA produz aumento da taxa de apoptose e reduz o número de células proliferativas. Em estudos envolvendo humanos, a TBA aumenta atividade apoptótica na glândula mas também no componente estroma da próstata⁽²⁾. A via para injeção da droga ainda não foi definida podendo ser utilizados os acessos perineal, transretal e uretroscópico. Do ponto de vista clínico, o uso de 100-300 UI de Botox[®] produziu melhora dos sintomas em 86,6% dos pacientes em seguimento de 19,6 meses com duração do efeito de 6 meses⁽²⁾.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A TBA mesmo não representando um tratamento definitivo de várias condições que afetam o trato urinário inferior, mostra-se como opção terapêutica reversível e minimamente invasiva capaz de produzir efeitos benéficos nos parâmetros clínicos e urodinâmicos bem como na qualidade de vida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dykstra DD, Sidi AA, Scott AB, Pagel JM, Goldish GD. Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. *J Urol*. 1988 May;139(5):919-22.
2. Apostolidis A, Fowler CJ. The use of botulinum neurotoxin type A (BoNTA) in urology. *J Neural Transm*. 2008;115(4):593-605.
3. Wein AJ, Rackley RR. Overactive bladder: a better understanding of pathophysiology, diagnosis and management. *J Urol*. 2006 Mar;175(3 Pt 2):55-10.

4. Hampel C, Gillitzer R, Pahernik S, Hohenfellner M, Thuroff JW. [Epidemiology and etiology of overactive bladder]. *Urologe A*. 2003 Jun;42(6):776-86.
5. 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.
6. Yarker YE, Goa KL, Fitton A. Oxybutynin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic use in detrusor instability. *Drugs Aging*. 1995 Mar;6(3):243-62.
7. McCrery RJ, Appell RA. Oxybutynin: an overview of the available formulations. *Ther Clin Risk Manag*. 2006 Mar;2(1):19-24.
8. Popat R, Apostolidis A, Kalsi V, Gonzales G, Fowler CJ, Dasgupta P. A comparison between the response of patients with idiopathic detrusor overactivity and neurogenic detrusor overactivity to the first intradetrusor injection of botulinum-A toxin. *J Urol*. 2005 Sep;174(3):984-9.
9. Chen JL, Kuo HC. Long-term outcomes of augmentation enterocystoplasty with an ileal segment in patients with spinal cord injury. *J Formos Med Assoc*. 2009 Jun;108(6):475-80.
10. Patki PS, Hamid R, Arumugam K, Shah PJ, Craggs M. Botulinum toxin-type A in the treatment of drug-resistant neurogenic detrusor overactivity secondary to traumatic spinal cord injury. *BJU Int*. 2006 Jul;98(1):77-82.
11. Tow AM, Toh KL, Chan SP, Consigliere D. Botulinum toxin type A for refractory neurogenic detrusor overactivity in spinal cord injured patients in Singapore. *Ann Acad Med Singapore*. 2007 Jan;36(1):11-7.
12. 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.
13. Stohrer M, Schurch B, Kramer G, Schmid DM, Gaul G, Hauri D. Botulinum A toxin in the treatment of detrusor hyperreflexia in spinal cord injury. A new alternative to medical and surgical procedure? *Neurourol Urodyn*. 1999;18(4):401-2.
14. Reitz A, Stohrer M, Kramer G, Del Popolo G, Chartier-Kastler E, Pannek J, et al. European experience of 200 cases treated with botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle for urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *Eur Urol*. 2004 Apr;45(4):510-5.
15. Karsenty G, Denys P, Amarenco G, De Seze M, 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.
16. Leippold T, Reitz A, Schurch B. Botulinum toxin as a new therapy option for voiding disorders: current state of the art. *Eur Urol*. 2003 Aug;44(2):165-74.
17. Nitti VW. Botulinum toxin for the treatment of idiopathic and neurogenic overactive bladder: state of the art. *Rev Urol*. 2006 Fall;8(4):198-208.
18. Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, et al. Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA*. 2001 Feb 28;285(8):1059-70.
19. Schurch B, de Seze M, 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.
20. Karsenty G, Reitz A, Lindemann G, Boy S, Schurch B. Persistence of therapeutic effect after repeated injections of botulinum toxin type A to treat incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *Urology*. 2006 Dec;68(6):1193-7.
21. Jeffery S, Fynes M, Lee F, Wang K, Williams L, Morley R. Efficacy and complications of intradetrusor injection with botulinum toxin A in patients with refractory idiopathic detrusor overactivity. *BJU Int*. 2007 Dec;100(6):1302-6.
22. Haferkamp A, Schurch B, Reitz A, Krengel U, Grosse J, Kramer G, et al. Lack of ultrastructural detrusor changes following endoscopic injection of botulinum toxin type a in overactive neurogenic bladder. *Eur Urol*. 2004 Dec;46(6):784-91.
23. Comperat E, Reitz A, Delcourt A, Capron F, Denys P, Chartier-Kastler E. Histologic features in the urinary bladder wall affected from neurogenic overactivity—a comparison of inflammation, oedema and fibrosis with and without injection of botulinum toxin type A. *Eur Urol*. 2006 Nov;50(5):1058-64.
24. Schmid DM, Saueremann P, Werner M, Schuessler B, Blick N, Muentener M, et al. Experience with 100 cases treated with botulinum-A toxin injections in the detrusor muscle for idiopathic overactive bladder syndrome refractory to anticholinergics. *J Urol*. 2006 Jul;176(1):177-85.
25. Schurch B. Botulinum toxin for the management of bladder dysfunction. *Drugs*. 2006;66(10):1301-18.
26. da Silva CM, Cruz F. Has botulinum toxin therapy come of age: what do we know, what do we need to know, and should we use it? *Curr Opin Urol*. 2009 Jul;19(4):347-52.
27. Apostolidis A, Dasgupta P, Fowler CJ. Proposed mechanism for the efficacy of injected botulinum toxin in the treatment of human detrusor overactivity. *Eur Urol*. 2006 Apr;49(4):644