

Bexiga Hiperativa: Tratamento Locorregional

Autoria:

Geraldo Cavalcanti

José Carlos Truzzi

Luis Augusto Seabra Rios

Márcio Averbek

Ricardo Simões

Sílvio Henrique Maia de Almeida

Wanderley M Bernardo

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DA EVIDÊNCIA:

A revisão bibliográfica de artigos científicos dessa diretriz foi realizada na base de dados MEDLINE, Cochrane e SciELO. A busca de evidências partiu de cenários clínicos reais, e utilizou palavras-chaves (MeSH terms) agrupadas nas seguintes sintaxes: (Overactive Detrusor OR Overactive Urinary Bladder OR Urinary Bladder, Overactive OR Urinary Incontinence) AND (Botulinum Toxins, Type A OR Clostridium botulinum A Toxin OR Clostridium Botulinum Toxin Type A OR Botulinum A Toxin) AND (Electric Stimulation Therapy OR Therapeutic Electrical Stimulation OR Prostheses and Implants OR Sacrococcygeal Region) AND Capsaicin. Os artigos foram selecionados após avaliação crítica da força de evidência científica, sendo utilizadas para as recomendações as publicações de maior força. As recomendações foram elaboradas a partir de discussão no grupo. Toda a diretriz foi revisada por grupo especializado independente em diretrizes clínicas baseadas em evidências.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DA EVIDÊNCIA:

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

C: Relatos de casos (estudos não controlados).

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Descrever as principais recomendações no tratamento minimamente invasivo (toxina botulínica e neuromodulação sacral) da bexiga hiperativa.

INTRODUÇÃO

A primeira linha no tratamento da bexiga hiperativa inclui a terapia comportamental que compreende a realização de um diário miccional, reeducação vesical, exercícios do assoalho pélvico (com ou sem biofeedback), estratégias para o controle do desejo miccional e orientações para dieta e ingestão hídrica¹(D). Fármacos antimuscarínicos são os medicamentos de escolha para o tratamento desta doença²(A). Embora superior ao placebo, muitas vezes não são tolerados em virtude dos efeitos colaterais, tais como obstipação, boca seca, visão borrada e estados confusionais em idosos. Desta forma, opções de tratamento de segunda linha, mais invasivas, incluem a administração da toxina botulínica intravesical e a neuromodulação sacral.

1. QUAL É O PAPEL DA TOXINA BOTULÍNICA DO TIPO A NO TRATAMENTO DA BEXIGA HIPERATIVA?

A toxina botulínica (BTX) é uma potente neurotoxina produzida pela bactéria anaeróbica *Clostridium botulinum*. Existem sete tipos distintos de BTX designadas pelas letras A, B, C, D, E, F e G, sendo apenas disponibilizadas comercialmente as do tipo A e B. A toxina botulínica A (BTX-A) é a mais comumente utilizada no âmbito médico. Por se tratar de um produto biológico não há equivalência de dose, perfil de segurança e eficácia entre as diferentes toxinas. Sua administração torna a junção neuromuscular bloqueada na fenda sináptica, a qual perdura por cerca de três a seis meses, até que ocorra a recuperação da função neuromuscular. Atua de maneira seletiva na terminação nervosa periférica colinérgica inibindo a liberação da acetilcolina nas junções pré-sinápticas, por meio da quebra da proteína associada ao sinaptossoma 25-kd (SNAP-25), o que provoca um bloqueio de longa duração³(D). Evidências recentes sugerem que a BTX-A também determina uma regulação decrescente (down-regulation) dos receptores e neurotransmissores sensoriais, atuando, portanto, nas funções sensorial e motora da bexiga⁴(D).

Pacientes portadores de bexiga hiperativa neurogênica e idiopática refratários ao tratamento com fármacos antimuscarínicos, apresentam boa resposta às injeções intravesicais de BTX-A, expressa tanto pelo aumento da capacidade vesical quanto pela melhora nos sintomas relacionados à bexiga hiperativa (urgência e frequência urinária), como observado em ensaios clínicos randomizados que demonstraram, em períodos de seguimento variáveis de 6 semanas a 24 meses, a superioridade da toxina botulínica em relação ao placebo⁵⁻¹¹(A). A eficácia demonstrada nestes estudos varia de 60% a 90%, com durabilidade do efeito entre três a doze meses.

Para tratamento da hiperatividade vesical neurogênica, a dose preconizada da BTX-A onabotulinotoxina é 200 unidades⁵(A).

Não há consenso a respeito da dose ideal a ser utilizada para os casos de bexiga hiperativa idiopáticos. Baixas doses de BTX-A (100 U) parecem determinar efeitos benéficos, já doses superiores a 200 U, apesar de serem mais eficazes e duradouras, encontram-se relacionadas a maior ocorrência de efeitos colaterais⁹(A). Ensaio clínico randomizado comparando o uso de diferentes doses de BTX-A (50, 100, 150, 200 e 300 U), identificou que pacientes submetidos a dose igual, ou superior a 100 U apresentaram melhora significativa nos sintomas relacionadas à bexiga hiperativa, entretanto, na análise de curva dose-resposta, doses superiores a 150 U contribuíram com mínima melhora adicional dos sintomas¹⁰(A).

A utilização da BTX-A parece ser uma opção terapêutica segura, no tratamento dos sintomas relacionados à bexiga hiperativa de pacientes refratários ao tratamento conservador e/ou fármacos antimuscarínicos, com mínimos efeitos colaterais. A grande maioria dos estudos utilizando a toxina no sistema urinário não apresentam relatos de efeitos adversos graves. Dificuldade do esvaziamento vesical, ocasionando retenção urinária com necessidade de cateterismo intermitente e resíduo pós-miccional elevado e, por conseguinte, maior risco de infecção do trato urinário são eventos adversos apresentados^{5,6}(A)¹²(B). Relatos isolados de fraqueza generalizada transitória, borramento da visão, fraqueza do tronco também foram publicados¹³(C).

Recomendações

Dos dois tipos da toxina disponíveis para uso clínico, a BTX-A é a mais estudada, mostrando-se segura e eficaz no tratamento da bexiga hiperativa de pacientes não respondedores ou intolerantes a terapia comportamental e/ou farmacológica com antimuscarínicos. A dose de BTX-A deve ser estabelecida, de forma tal que potencialize os benefícios sem aumentar os riscos.

As contraindicações ao uso da toxina botulínica incluem pacientes que estejam em uso de aminoglicosídeos, portadores de neuropatia motora periférica (esclerose lateral amiotrófica) e doenças neuromusculares como a miastenia gravis, síndrome de Lambert-Eaton.

2. QUAL É O PAPEL DESEMPENHADO PELA NEUROMODULAÇÃO SACRAL NO TRATAMENTO DA BEXIGA HIPERATIVA?

Desenvolvida no início da década de 80, a neuromodulação sacral apresenta como mecanismo teórico de ação a correção, por meio de pulsos elétricos, da atividade colinérgica/adrenérgica e das vias motoras reflexas que iniciam o armazenamento e a micção¹⁴(C). É realizada por meio de um dispositivo, cuja implantação é feita geralmente em dois estágios. O primeiro consiste no implante de um eletrodo no forame S3, ligado a um estimulador

externo, com objetivo de avaliar a integridade dos nervos periféricos, a viabilidade da estimulação e identificar o local ideal para posicionamento do eletrodo definitivo, permitindo teste terapêutico antes da implantação definitiva. O dispositivo de teste (estimulador externo) permanece por 3 a 7 dias. Nessa ocasião, o paciente é reavaliado; havendo uma melhora maior ou igual a 50% nos sintomas, procede-se ao implante do estimulador definitivo no subcutâneo. O modo de ação da neuroestimulação sacral ainda não está plenamente esclarecido.

O principal trabalho que levou a maior utilização da neuromodulação sacral foi um estudo multicêntrico, prospectivo e randomizado envolvendo 16 centros na América do Norte e Europa¹⁵(A). Neste estudo 155 pacientes refratários ao tratamento farmacológico, foram recrutados para implante ou não do dispositivo neuromodulador. Com seguimento de seis meses, foi observada melhora significativa nos episódios de incontinência urinária, número de absorventes e severidade das perdas. Com seguimento de 18 meses, observou-se que a eficácia da estimulação foi mantida, não se observando melhora no grupo controle¹⁵(A).

Estudo multicêntrico prospectivo randomizado, desenhado com o intuito de avaliar a eficácia e segurança da neuromodulação sacral identificou melhora significativa, em detrimento ao grupo controle, na qualidade de vida e em parâmetros cistométricos como frequência urinária, volume miccional e grau de urgência, com eficácia mantida após 12 e 24 meses do implante¹⁶(A). Estudos subsequentes incluindo pacientes com queixa de incontinência ou urge incontinência e acompanhamento por períodos tão longos quanto cinco anos, relataram taxas de sucesso do tratamento, definidos como melhora nos sintomas miccionais, com variação de 60% a 77% todavia, podendo estas declinar de acordo com o período de acompanhamento¹⁷⁻²¹(B)^{22,23}(C).

Embora haja clara evidência da eficácia clínica, problemas e limitações da neuromodulação sacral não são desprezíveis, sendo os principais eventos adversos relacionados a implantação dor no local do gerador, dor no local da implantação do eletrodo e deslocamento do eletrodo.

Recomendação

A neuromodulação sacral em pacientes portadores de bexiga hiperativa refratária ao tratamento conservador e/ou farmacológico tem sido utilizada com sucesso, sendo demonstrado alívio nos sintomas e melhora na qualidade de vida. Fatores preditores que indiquem quais pacientes responderão ao tratamento são desconhecidos. Não deve ser entendida como solução para todos os pacientes com disfunções miccionais relacionadas a bexiga hiperativa, sendo necessária cuidadosa seleção dos pacientes candidatos a esta terapia.

3. QUAL É O PAPEL DA CAPSAICINA NO TRATAMENTO DA BEXIGA HIPERATIVA?

A capsaicina é componente ativo das pimentas, plantas que pertencem ao gênero *Capsicum*. Tem sido utilizada em pesquisas neurológicas para estimulação dos nervos sensoriais. Exerce seu efeito nas fibras nervosas sensoriais, interagindo com os receptores vaniloides, promovendo a liberação da substância P assim como outras citocinas. Como neurotoxina, a administração intravesical de capsaicina interrompe a condução das fibras aferentes do tipo C, que participam do centro sacral da micção, e que se acredita serem as que desempenham papel na transmissão dos sinais desencadeadores da hiperatividade do detrusor²⁴(D). Além de dessensibilizar as fibras aferentes do tipo C, também altera a liberação de substância P, neurocinina A e outros neuropeptídeos que agem nas respostas de inflamação.

Estudos clínicos têm demonstrado melhora nos parâmetros urodinâmicos em até 2 meses após a instilação da capsaicina intravesical e em alguns casos, com melhora perdurando por até 9 meses²⁵⁻²⁷(C).

Série de casos, avaliando a eficácia da capsaicina em pacientes com bexiga hiperativa demonstrou redução da frequência de esvaziamento, episódios de incontinência urinária e contração do detrusor²⁸(C).

Os principais efeitos colaterais da aplicação intravesical da capsaicina são desconforto e sensação de queimação na região suprapúbica e uretra, que podem ser superados com a aplicação de lidocaína antes do procedimento.

Recomendação

A utilização da capsaicina intravesical mostrou, em séries de casos, efeito benéfico no tratamento da bexiga hiperativa, sendo demonstrada redução da frequência miccional, episódios de incontinência urinária e contração do detrusor. Entretanto, em virtude dos efeitos colaterais como dor e irritação vesical, na atualidade não apresentam aplicação clínica.

REFERÊNCIAS

1. Giarenis I, Cardozo L. Management of refractory overactive bladder. *Minerva Ginecol.* 2013;65:41-52.
2. Madhuvrata P, Cody JD, Ellis G, Herbison GP, Hay-Smith EJ. Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD005429.
3. Dolly O. Synaptic transmission: inhibition of neurotransmitter release by botulinum toxins. *Headache* 2003;43 Suppl 1:S16-24.
4. Vianello A, Proietti S, Giannantoni A. Effect of botulinum neurotoxin on the urinary bladder: novel insights on mechanism of action. *Minerva Urol Nefrol.* 2010;62:259-71.
5. 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;60:742-50.
6. Flynn MK, Amundsen CL, Perevich M, Liu F, Webster GD. Outcome of a randomized, double-blind, placebo controlled trial of botulinum A toxin for refractory overactive bladder. *J Urol* 2009;181:2608-15.
7. Sahai A, Dowson C, Khan MS, Dasgupta P. Improvement in quality of life after botulinum toxin-A injections for idiopathic detrusor overactivity: results from a randomized double-blind placebo-controlled trial. *BJU Int.* 2009;103:1509-15.
8. Brubaker L, Richter HE, Visco A, Mahajan S, Nygaard I, Braun TM, et al. Refractory idiopathic urge urinary incontinence and botulinum A injection. *J Urol.* 2008;180:217-22.
9. Duthie JB, Vincent M, Herbison GP, Wilson DI, Wilson D. Botulinum toxin injections for adults with overactive bladder syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(12):CD005493.
10. Dmochowski R, Chapple C, Nitti VW, Chancellor M, Everaert K, Thompson C, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA for idiopathic overactive bladder: a double-blind, placebo controlled, randomized, dose ranging trial. *J Urol* 2010;184:2416-22.
11. Tincello DG, Kenyon S, Abrams KR, Mayne C, Tooze-Hobson P, Taylor D, et al. Botulinum toxin a versus placebo for refractory detrusor overactivity in women: a randomised blinded placebo-controlled trial of 240 women (the RELAX study). *Eur Urol* 2012;62:507-14.
12. 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;100:1302-6.
13. Wyndaele JJ, Van Dromme SA. Muscular weakness as side effect of botulinum toxin injection for neurogenic detrusor overactivity. *Spinal Cord* 2002;40:599-600.

14. Tanagho EA, Schmidt RA, Orvis BR. Neural stimulation for control of voiding dysfunction: a preliminary report in 22 patients with serious neuropathic voiding disorders. *J Urol*. 1989;142(2 Pt 1):340-5.
15. Hassouna MM, Siegel SW, Nyeholt AA, Elhilali MM, van Kerrebroeck PE, Das AK, et al. Sacral neuromodulation in the treatment of urgency-frequency symptoms: a multicenter study on efficacy and safety. *J Urol* 2000;163:1849-54.
16. Siegel SW, Catanzaro F, Dijkema HE, Elhilali MM, Fowler CJ, Gajewski JB, et al. Long-term results of a multicenter study on sacral nerve stimulation for treatment of urinary urge incontinence, urgency-frequency, and retention. *Urology* 2000;56(6 Suppl 1):87-91.
17. Bosch JL, Groen J. Sacral nerve neuromodulation in the treatment of patients with refractory motor urge incontinence: long-term results of a prospective longitudinal study. *J Urol* 2000;163:1219-22.
18. Dasgupta R, Wiseman OJ, Kitchen N, Fowler CJ. Long-term results of sacral neuromodulation for women with urinary retention. *BJU Int* 2004;94:335-7.
19. Sutherland SE, Lavers A, Carlson A, Holtz C, Kesha J, Siegel SW. Sacral nerve stimulation for voiding dysfunction: One institution's 11-year experience. *Neurourol Urodyn*. 2007;26:19-28.
20. van Kerrebroeck PE, van Voskuilen AC, Heesakkers JP, Lycklama á Nijholt AA, Siegel S, Jonas U, et al. Results of sacral neuromodulation therapy for urinary voiding dysfunction: outcomes of a prospective, worldwide clinical study. *J Urol* 2007;178:2029-34.
21. Schmidt RA, Jonas U, Oleson KA, Janknegt RA, Hassouna MM, Siegel SW, et al. Sacral nerve stimulation for treatment of refractory urinary urge incontinence. Sacral Nerve Stimulation Study Group. *J Urol* 1999;162:352-7.
22. Weil EH, Ruiz-Cerdá JL, Eerdmans PH, Janknegt RA, Bemelmans BL, van Kerrebroeck PE. Sacral root neuromodulation in the treatment of refractory urinary urge incontinence: a prospective randomized clinical trial. *Eur Urol* 2000;37:161-71.
23. Kim DY, Chancellor MB. Intravesical neuromodulatory drugs: capsaicin and resiniferatoxin to treat the overactive bladder. *J Endourol* 2000;14:97-103.
24. De Ridder D, Chandiramani V, Dasgupta P, Van Poppel H, Baert L, Fowler CJ. Intravesical capsaicin as a treatment for refractory detrusor hyperreflexia: a dual center study with long-term followup. *J Urol*. 1997;158:2087-92.
25. Fowler CJ, Jewkes D, McDonald WI, Lynn B, de Groat WC. Intravesical capsaicin for neurogenic bladder dysfunction. *Lancet*. 1992;339(8803):1239. PubMed PMID: 1349978.
26. Soontrapa S, Ruksakul W, Nonthasood B, Tappayuthpijarn P. The efficacy of Thai capsaicin in management of overactive bladder and hypersensitive bladder. *J Med Assoc Thai* 2003;86:861-7.
27. Chandiramani VA, Peterson T, Duthie GS, Fowler CJ. Urodynamic changes during therapeutic intravesical instillations of capsaicin. *Br J Urol* 1996;77:792-7.
28. Groen J, Blok BF, Bosch JL. Sacral neuromodulation as treatment for refractory idiopathic urge urinary incontinence: 5-year results of a longitudinal study in 60 women. *J Urol* 2011;186:954-9.