

Toxina Botulínica no Detrusor: Indicações e Técnicas da Aplicação

Autoria:

José Carlos Truzzi

Márcio Averbeck

Nathalia Andrada

Sílvio Henrique Maia de Almeida

Wanderley M Bernardo

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE 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.

INTRODUÇÃO

Há estudos clínicos com toxina botulínica para tratamento de portadores de sintomas do trato urinário há mais de 20 anos¹(**B**). A toxina botulínica impede a liberação da acetilcolina (ACH) na junção neuromuscular da placa motora sináptica, bloqueando a contração muscular. Sua ação não é imediata, com início em alguns dias e com pico de ação entre a 2ª e 6ª semanas. É utilizada para tratamento de bexiga hiperativa / hiperatividade vesical em pacientes refratários ao tratamento comportamental e farmacoterápico com o uso de anticolinérgicos orais, sendo estes considerados terapia de primeira linha ²(**D**). Há três tipos de complexos protéicos não intercambiáveis de toxina botulínica, sendo que os ensaios clínicos randomizados que estudaram a incontinência urinária utilizaram a Toxina Botulínica tipo A – OnabotulinumtoxinA.

Os trabalhos iniciais e outros que se seguiram trataram a hiperatividade detrusora neurogênica (HDN) em portadores de lesão raquimedular ^{3,4}(**A**)^{5,6}(**B**) e de esclerose múltipla³(**A**). A HDN frequentemente resulta em incontinência urinária (IU), que piora a qualidade de vida do paciente e aumenta o risco de complicações do trato urinário superior.

Novos trabalhos têm estendido o tratamento para portadores de bexiga hiperativa idiopática (BHI). A BHI tem quadro clínico semelhante à HDN, decorrente da contração involuntária do detrusor durante o seu enchimento, o que leva à urgência miccional, com ou sem incontinência urinária e frequentemente noctúria, não sendo este quadro secundário a doenças neurológicas.

MÉTODOS

Uma revisão sistemática da literatura foi realizada por meio de dados MEDLINE, EMBASE e LILACS. A seguinte combinação de palavras-chave foi utilizada por meio da interface Consultas Clínica (Terapia / Estreito): (botulinum toxins OR botulinum toxins, type a) AND (Bladder OR Urinary Bladder, Neurogenic OR Urinary Bladder, Overactive).

O inquérito foi concluído em 27 de junho de 2013. Os artigos foram selecionados com base em seus respectivos títulos e resumos. Apenas ensaios clínicos randomizados foram incluídos para avaliação de benefícios. Serão avaliados nesta diretriz somente os desfechos clínicos relevantes, como a redução de episódios de incontinência urinária (IU) e melhora da qualidade de vida do paciente, sem avaliar os desfechos intermediários observados por meio de exames urodinâmicos. Avaliação de resultados urodinâmicos após o uso de toxina botulínica no esfíncter uretral foi recentemente apresentada em metanálise⁷(**B**). Para avaliar os efeitos adversos da aplicação da toxina botulínica no detrusor foram utilizados estudos clínicos e coortes.

A avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados incluídos foi realizada utilizando os critérios propostos por Jadad et al.⁸(**A**). Estes critérios avaliam a descrição da randomização, a adequação de randomização, descrição e adequação do método de cego do estudo e descrição das perdas de seguimento em uma escala que varia de zero a cinco pontos. Somente os estudos com uma pontuação ≥ 3 foram incluídos nesta revisão.

RESULTADOS

Um total de 45 artigos foram recuperados por meio da estratégia de busca acima, com a intenção de definir os benefícios deste tratamento. O único ECR que utilizou toxina abobotulinumA apresentou perda de seguimento de 44%, sendo também excluído⁹(**B**). Estudo comparativo de pacientes com BHI tratados com onabotulinumtoxinA e abobotulinumtoxinA demonstrou melhoras semelhantes na frequência de incontinência diurna e noctúria, mas houve o dobro de retenção urinária sintomática que necessitou de autocateterização intermitente com a abobotulinumtoxinA (43% versus 23%), confirmando que os resultados não são intercambiáveis¹⁰(**B**). Somente oito artigos preencheram os critérios de inclusão e foram selecionados para a análise^{3,11-17}(**A**). Foram também excluídos os ensaios clínicos fase II, os Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) que avaliaram somente medidas de estudos urodinâmicos, sem avaliar desfechos clínicos.

BENEFÍCIOS

O maior estudo randomizado com portadores de HDN avaliou 416 pacientes (416) resistentes ao tratamento de primeira linha: uso de anticolinérgicos orais, associado a tratamento não farmacológico. Tem avaliação metodológica adequada, JADAD 5¹¹(**A**). Avaliou população de risco, sendo pouco mais de 1/3 portadores de lesão medular e quase 2/3 portadores de esclerose múltipla, todos com incontinência urinária (até 14 episódios por semana). A aplicação de Toxina Botulínica tipo A – OnabotulinumtoxinA nas doses de 200 U e 300 U intradetrusor, poupando o trígono, foi dirigida por cistoscopia e foi comparada com placebo¹¹(**A**). Na 6ª semana o uso de toxina botulínica 300 U reduziu os episódios de incontinência urinária em 77,1%, de 14 para três (3,2) episódios/semana e ao utilizar a dose de 200 U houve redução de 79,3%, passando para três (2,9) episódios/semana. Diante da ausência de diferenças clínicas relevantes entre as doses, sugere-se utilizar a menor. A melhora da incontinência urinária promoveu ganho na qualidade de vida. Novas aplicações de toxina botulínica foram necessárias somente a partir da 36ª semana¹¹(**A**).

Um estudo com 275 portadores de HDN, resistentes ao tratamento de primeira linha, avaliou população de risco, 1/2 portadores de lesão medular e 1/2 portadores de esclerose múltipla, todos com incontinência urinária (média de 33,5 episódios por semana). Avaliação metodológica com JADAD 5, porém avaliou os benefícios por protocolo, por causa de perdas maiores de 20%. Segue abaixo os benefícios por intenção de tratamento³(**A**).

Na 6ª semana o uso de toxina botulínica tipo A – OnabotulinumtoxinA 300 U reduziu os episódios de incontinência urinária em 80,7%, passando de 31,2 episódios/semana para seis episódios/semana e ao utilizar a dose de 200 U a redução foi de 78,4%, passando de 32,5 episódios/semana para sete episódios/semana. Diante da ausência de diferenças clínicas relevantes entre as doses, sugere-se utilizar a menor dose. A melhora da incontinência urinária foi confirmada com melhoras urodinâmicas. Em 39,6% dos pacientes tratados com 300 U de toxina houve retomada da continência urinária total na avaliação de seis semanas (36 de 91 estudados). O mesmo se deu em 38% dos pacientes tratados com 200 U de Toxina Botulínica tipo A – OnabotulinumtoxinA (35 de 92). O uso de 300 U de Toxina Botulínica tipo A – OnabotulinumtoxinA reduziu significativamente a incontinência urinária em 33,3%, beneficiando 1 em cada três pacientes tratados (RRA=33,3 com IC 95% 21,9-44,7 e NNT=3 com IC 95% 2-5). O uso de 200 U e Toxina Botulínica tipo A – OnabotulinumtoxinA reduziu significativamente a incontinência urinária em 30,4%, beneficiando um em cada três pacientes tratados (RRA=30,4 com IC 95% 19,1-41,7 e NNT=3 com IC 95% 2-5)³(A).

O benefício conseguido melhora a qualidade de vida dos pacientes, tanto com lesão medular³(A)¹⁸(B), quanto com esclerose múltipla¹⁹(B). A duração média do benefício é de 42 semanas para ambas as doses³(A).

A aplicação de Toxina Botulínica tipo A – OnabotulinumtoxinA (300 U) intradetrusor poupando o trígono em pacientes com HDN (57) resistentes ao tratamento farmacológico com anticolinérgicos foi comparada com placebo em outro estudo com JADAD 5¹²(A). Observou-se melhora significativa de 57% dos eventos de incontinência urinária na 6ª semana, reduzindo para 47,5% na 24ª semana; esta melhora desapareceu a partir da 48ª semana. Esta melhora da incontinência permitiu melhora da qualidade de vida¹²(A).

A aplicação por cistoscopia de Toxina Botulínica tipo A – OnabotulinumtoxinA (200 U e 300 U) em 30 pontos diferentes no detrusor, poupando a região trigonal, de pacientes com HDN (59) resistentes ao tratamento farmacológico foi comparada com o placebo em estudo JADAD 5. Observou-se melhora clínica a partir da 2ª semana, com redução significativa da frequência de incontinência urinária em 50% dos eventos até a 24ª semana quando comparado ao placebo, sem diferenças significativas entre as doses 200 U e 300 U⁴(A). O tratamento melhorou a qualidade de vida dos pacientes¹³(A).

O acompanhamento de até cinco anos de pacientes com HDN tratados com toxina botulínica no detrusor demonstrou que 60% foram respondedores; alguns interromperam o tratamento apesar da eficácia da injeção, tendo sido a causa mais importante para este abandono a necessidade de autocateterismo vesical intermitente. Isto ocorreu mais em portadores de esclerose múltipla, onde a progressão da doença dificultava a realização do cateterismo²⁰(B). A porcentagem de respondedores ao estudar somente portadores de esclerose múltipla com HDN é menor, estimada em 46% dos casos; 31% apresentaram melhora parcial e em 23% dos casos o tratamento não foi eficaz²¹(B).

A utilização de toxina botulínica em pacientes com BHI também foi indicada diante de falha ao tratamento anticolinérgico oral ou diante de intolerância aos seus efeitos colaterais^{14,15,16}(**A**). O maior estudo avaliou 577 homens e mulheres com BHI refratária ao tratamento prévio com uma média de 2,5 anticolinérgicos orais, teve avaliação metodológica adequada com JADAD 5, cujos resultados de benefícios foram avaliados por intenção de tratamento (ITT). O uso de 100 U de Toxina Botulínica tipo A – OnabotulinumtoxinA aplicada em 20 locais distintos na bexiga levou a redução em 47,9% dos episódios de incontinência urinária de urgência, contra 12,5% no grupo placebo (-2,65 vs -0,87, $p < 0,001$) na avaliação de 12 semanas. Houve redução também de outros sintomas, tais como o número de micções diárias (-2,15 vs -0,91, $p < 0,001$), urgência miccional (-2,93 vs -1,21, $p < 0,001$) e noctúria (-0,45 vs -0,24, $p \leq 0,05$), melhorando, por conseguinte, a qualidade de vida¹⁶(**A**). Outro estudo envolvendo 548 portadores de BHI de ambos os sexos também demonstrou redução dos sintomas após tratamento com a onabotulinumtoxinA em 62,8% dos casos contra 26,8% do grupo placebo¹⁴(**A**).

A aplicação por cistoscopia de Toxina Botulínica tipo A – OnabotulinumtoxinA (≥ 100 UI) em 40 locais diferentes intradetrusor poupando o trígono de pacientes com BHI resistentes ao tratamento farmacológico de primeira linha e com incontinência urinária (pelo menos oito vezes ao dia) e urgência miccional (pelo menos oito vezes por semana) foi avaliada em 313 pacientes, dos quais 299 mulheres durante 36 semanas. Observou-se melhora clínica e aumento de qualidade de vida a partir da 2ª semana, que foi mantida até a 36ª semana após o procedimento¹⁷(**A**).

O tratamento com toxina botulínica melhora a qualidade de vida tanto em pacientes com HDN quanto com BHI^{17,22}(**A**)²³(**B**) e esta melhora da qualidade de vida é mantida diante das repetições das aplicações²⁴(**B**).

Até o momento os ensaios clínicos randomizados que definem benefício utilizaram toxina botulínica onabotulinumtoxinA e estes resultados não podem ser transferidos para a abobotulinumtoxinA^{10,25}(**B**).

EFEITOS ADVERSOS

Os efeitos adversos com a utilização de toxina botulínica em pacientes portadores de HDN são tolerados, o que permite realizações de novas aplicações, se necessárias^{26,27}(**B**).

Os efeitos adversos mais frequentemente observados em portadores de HDN estão relacionados com ITU de repetição e retenção urinária^{26,28}(**B**), sem aumento de casos diante de repetição da aplicação do toxina botulínica²⁶(**B**). Outros eventos adversos relatados: dor relacionada ao procedimento, hematúria macroscópica e disfunção autonômica, fraqueza generalizada, astenia e constipação intestinal, boca seca, mal estar e sintomas semelhantes a um quadro de gripe^{27,28}(**B**). O aumento do volume residual vesical que leva a retenção urinária exige cateterismo vesical intermitente; portanto é prudente avaliar o paciente, ou cuidador quanto à destreza manual e função cognitiva

adequada para realização deste procedimento, sem aumentar o risco de infecções²⁹(**D**). O efeito adverso em pacientes com HDN mais frequente é a presença de ITU, com aumento de risco absoluto de 16 %, levando a comprometimento de um em cada seis pacientes tratados (NNH=6 com IC 95% 3-33). A cada quatro pacientes portadores de HDN tratados, um terá retenção urinária que necessitará de autocateterismo vesical (NNH=4 com IC 95% 3-6)³(**A**).

Os efeitos adversos relacionado com o uso da toxina botulínica na população com BHI ocorrem em 52,1% dos casos, além de 16,6% de efeitos adversos inespecíficos³⁰(**B**). O resíduo pós-miccional acima de 150 mL ocorre mais frequentemente em idosos acima de 75 anos (55% versus 42%)^{30,31}(**B**), na presença de comorbidades (61% versus 31%) e diante de bexiga hiperativa com incontinência urinária (51% versus 30%). Já a retenção urinária aguda é rara, sendo significativamente mais freqüente em homens do que mulheres (14% versus 2%) e em idosos acima de 75 anos (13% versus 4%). As infecções urinárias ocorrem mais em mulheres do que homens (22% versus 7%) e em homens que ainda não submetidos a ressecção prostática transuretral, em relação aos que já operaram (13% versus 2%). A hematúria macroscópica ocorre significativamente mais em bexiga hiperativa sem incontinência urinária e em homens que já realizaram ressecção prostática transuretral. A fraqueza do tronco ocorre em 7% dos pacientes e está associada com presença de comorbidades³⁰(**B**). Em portadores de BHI há quase 10 vezes mais chance de retenção urinária aguda se for homem (OR=9,2 com IC 95% 1,5-13,4) e com resíduo pós miccional acima de 100 mL (OR=9,9 com IC 95% 7,2-44,7), às vezes necessitando de cateterismo vesical intermitente. Há quase três vezes mais chance de resíduo pós-miccional acima de 100 mL em pacientes com comorbidades (OR=2,4 com IC 95% 1,4-4,4), diante de bexiga hiperativa com incontinência urinária (OR=2,4 com IC 95% 1,1-5,4) e quando utilizada dose da toxina superior a 100 U^{30,32}(**B**).

No maior estudo do uso de toxina botulínica em BHI, o efeito adverso mais frequente foi o desenvolvimento de ITU, acometendo 15,5% dos pacientes tratados com toxina botulínica, contra 5,9% dos que receberam placebo nas doze primeiras semanas após aplicação intravesical. Não houve casos de pielonefrite. Houve aumento do volume residual após aplicação intravesical de toxina botulínica (32,6 mL em doze semanas) levando à necessidade de autocateterismo vesical em 8,6% dos pacientes em doze semanas e 6,1% em qualquer momento do primeiro ciclo de tratamento contra nenhum caso do grupo placebo. Retenção urinária ocorreu em apenas 5,4% dos pacientes tratados com toxina botulínica¹⁶(**A**).

Em um estudo com seguimento por seis meses após o tratamento com toxina demonstrou efeitos colaterais como boca seca (20%), fraqueza de tronco (5%), pernas e braços (7-9%), fraqueza das pálpebras (9%), redução da visão (5%) e disfagia (5%). Não houve correlação significativa entre a dose e os efeitos adversos descritos³¹(**B**). Efeitos adversos, como a baixa tolerabilidade das aplicações por dor, o aumento das infecções urinárias e necessidade de cateterismo vesical intermitente colaboram para o abandono do tratamento

tanto em portadores de HDN ou BHI e ocorre em até 61,3% dos pacientes com 36 meses e em 63,8% dos pacientes com 60 meses de tratamento³³ (B).

TÉCNICAS

A aplicação da toxina botulínica é um procedimento minimamente invasivo que requer cistoscopia, podendo ou não necessitar de anestesia geral / sedação^{27,34} (B). A anestesia geral / sedação é utilizada tanto quanto a local (39% versus 35,6%); mas é possível realizar o procedimento sem anestesia sistêmica em até 22% dos casos¹³ (B).

Não há diferenças de benefícios em relação ao local da aplicação da toxina botulínica³⁵ (B); geralmente é aplicada entre 20 e 30 locais distintos. O trígono é poupado pelo risco teórico de refluxo vesicoureteral (RVU)³⁶ (B). Na dose de 100 U em pacientes com BHI a taxa de sucesso, independe do gênero, da idade, e do local da aplicação da toxina botulínica ocorre em média em 66,3% dos casos. Os resultados favoráveis de acordo com o sítio de injeção variam na literatura: injeção intradetrusora (70%), em toda a bexiga poupando o trígono (64%), ou bexiga inclusive o trígono (68%)³⁰ (B). Para portadores de BHN a dose preconizada é de 200 U, também administrada em 20 a 30 pontos da bexiga. Nestes, a taxa de sucesso (respondedores) é de 60% em cinco anos de seguimento²⁰ (B).

Um estudo de longo prazo evidenciou a não necessidade de utilização de antibioticoterapia profilática para aplicação de toxina botulínica³³ (B).

SÍNTESE DE EVIDÊNCIA

Há benefício na utilização de toxina Botulínica tipo A – OnabotulinumtoxinA em pacientes com disfunção da bexiga decorrente de lesão de medula espinal ou esclerose múltipla e refratários ao tratamento farmacológico com anticolinérgicos orais e tratamento comportamental. O seu uso melhora a incontinência urinária de um em cada três pacientes com HDN tratados por até seis a oito meses. A cada seis pacientes tratados um terá infecção urinária; a cada quatro pacientes tratados um terá retenção urinária que necessitará de autocateterismo vesical. A toxina deve ser injetada em 20 a 30 locais diferentes acima do trígono, orientada por cistoscopia. O benefício permite redução da incontinência urinária e melhora a qualidade de vida e ocorre independente do uso concomitante de drogas anticolinérgicas orais. Os benefícios são semelhantes para doses de 200U ou 300U, sendo sugerido o uso da menor dose. Os efeitos adversos mais frequentes são as infecções e retenções urinárias, que exige cateterismo vesical intermitente.

Há benefício na utilização de toxina Botulínica tipo A – OnabotulinumtoxinA em pacientes com disfunção de bexiga não decorrentes de complicações neurológicas (BHI) e refratários ao tratamento farmacológico com anticolinérgicos e tratamento comportamental que permaneçam com bexiga hiperativa idiopática (BHI) refratária com vários episódios diários de incontinência urinária. A toxina deve ser injetada em 20 a 30 locais diferentes

acima do trígono, orientada por cistoscopia. Há redução de duas a quatro vezes sobre o placebo nos sintomas incontinência urinária, número de micções, urgência miccional e noctúria. Os efeitos adversos mais frequentes são ITU e retenção urinária que exige autocateterismo vesical intermitente. A cada seis pacientes tratados, um terá infecção urinária; a cada dezesseis tratados, um terá dificuldade de micção e necessitará de autocateterismo vesical. Também pode levar a hematúria macroscópica e fraqueza de tronco.

Candidatos ao tratamento com toxina Botulinica tipo A – OnabotulinumtoxinA necessitam ser avisados de que o efeito da toxina é transitória e que as injeções repetidas serão necessárias para manter o efeito a longo prazo.

REFERENCIAS

1. Dykstra DD, Sidi AA. Treatment of detrusor-sphincter dyssynergia with botulinumA toxin: a double-blind study. *Arch Phys Med Rehabil* 1990;71:24-6.
2. Andersson KE, Chapple CR, Cardozo L, Cruz F, Hashim H, Michel MC, et al. Pharmacological treatment of overactive bladder: report from the International Consultation on Incontinence. *Curr Opin Urol* 2009;19:380-94.
3. 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.
4. Schurch B, de Sèze 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;174:196-200.
5. Giannantoni A, Di Stasi SM, Stephen RL, Bini V, Costantini E, Porena M. Intravesical resiniferatoxin versus botulinum-A toxin injections for neurogenic detrusor overactivity: a prospective randomized study. *J Urol* 2004;172:240-3.
6. de Sèze M, Petit H, Gallien P, de Sèze MP, Joseph PA, Mazaux JM, et al. Botulinum a toxin and detrusor sphincter dyssynergia: a double-blind lidocaine-controlled study in 13 patients with spinal cord disease. *Eur Urol* 2002;42:56-62.
7. Mehta S, Hill D, Foley N, Hsieh J, Ethans K, Potter P, et al. A meta-analysis of botulinum toxin sphincteric injections in the treatment of incomplete voiding after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2012;93:597-603.
8. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1-12.
9. Grise P, Ruffion A, Denys P, Egon G, Chartier Kastler E. Efficacy and tolerability of botulinum toxin type A in patients with neurogenic detrusor overactivity and without concomitant anticholinergic therapy: comparison of two doses. *Eur Urol* 2010;58:759-66.
10. Ravindra P, Jackson BL, Parkinson RJ. Botulinum toxin type A for the treatment of non-neurogenic overactive bladder: does using onabotulinumtoxinA

(Botox®)) or abobotulinumtoxinA (Dysport®) make a difference? *BJU Int* 2013;112:94-9.

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;187:2131-9.

12. Herschorn S, Gajewski J, Ethans K, Corcos J, Carlson K, Bailly G, et al. Efficacy of botulinum toxin A injection for neurogenic detrusor overactivity and urinary incontinence: a randomized, double-blind trial. *J Urol* 2011;185:2229-35.

13. Schurch B, Denys P, Kozma CM, Reese PR, Slaton T, Barron R. Reliability and validity of the Incontinence Quality of Life questionnaire in patients with neurogenic urinary incontinence. *Arch Phys Med Rehabil* 2007;88:646-52.

14. Chapple C, Sievert K-D, MacDiarmid S, Khullar V, Radziszewski P, Nardo C, et al. OnabotulinumtoxinA 100 U significantly improves all idiopathic overactive bladder symptoms and quality of life in patients with overactive bladder and urinary incontinence: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2013;64:249-56.

15. Sahai A, Khan MS, Dasgupta P. Efficacy of botulinum toxin-A for treating idiopathic detrusor overactivity: results from a single center, randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol* 2007;177:2231-6.

16. Nitti VW, Dmochowski R, Herschorn S, Sand P, Thompson C, Nardo C, et al. OnabotulinumtoxinA for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. *J Urol* 2013;189:2186-93.

17. Fowler CJ, Auerbach S, Ginsberg D, Hale D, Radziszewski P, Rechberger T, et al. OnabotulinumtoxinA improves health-related quality of life in patients with urinary incontinence due to idiopathic overactive bladder: a 36-week, double-blind, placebo-controlled, randomized, dose-ranging trial. *Eur Urol* 2012;62:148-57.

18. Hollingworth W, Campbell JD, Kowalski J, Ravelo A, Girod I, Briggs A, et al. Exploring the impact of changes in neurogenic urinary incontinence frequency and condition-specific quality of life on preference-based outcomes. *Qual Life Res* 2010;19:323-31.

19. Khan S, Game X, Kalsi V, Gonzales G, Panicker J, Elneil S, et al. Long-term effect on quality of life of repeat detrusor injections of botulinum neurotoxin-A for detrusor overactivity in patients with multiple sclerosis. *J Urol* 2011;185:1344-9.

20. Gaillet S, Bardot P, Bernuz B, Boissier R, Lenne-Aurier K, Thiry-Escudier I, et al. Five years follow-up study and failures analysis of Botulinum toxin repeated injections to treat neurogenic detrusor overactivity. *Prog Urol*. 2012;22:1064-70.

21. Deffontaines-Rufin S, Weil M, Verollet D, Peyrat L, Amarenco G. Botulinum toxin A for the treatment of neurogenic detrusor overactivity in multiple sclerosis patients. *Int Braz J Urol* 2011;37:642-8.

22. 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.

23. Kalsi V, Apostolidis A, Popat R, Gonzales G, Fowler CJ, Dasgupta P. Quality of life changes in patients with neurogenic versus idiopathic detrusor overactivity after intradetrusor injections of botulinum neurotoxin type A and

correlations with lower urinary tract symptoms and urodynamic changes. *Eur Urol* 2006;49:528-35.

24. Gamé X, Khan S, Panicker JN, Kalsi V, Dalton C, Elneil S, et al. Comparison of the impact on health-related quality of life of repeated detrusor injections of botulinum toxin in patients with idiopathic or neurogenic detrusoroveractivity. *BJU Int* 2011;107:1786-92.

25. Mangera A, Andersson KE, Apostolidis A, Chapple C, Dasgupta P, Giannantoni A, et al. Contemporary management of lower urinary tract disease with botulinum toxin A: a systematic review of botox (onabotulinumtoxinA) and dysport (abobotulinumtoxinA). *Eur Urol* 2011;60:784-95.

26. Kennelly M, Dmochowski R, Ethans K, Karsenty G, Schulte-Baukloh H, Jenkins B, et al. Long-term efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: an interim analysis. *Urology* 2013;81:491-7.

27. Botulinum toxin type A and neurogenic urinary incontinence: sometimes beneficial, if used safely. *Prescrire Int* 2013;224:12-3.

28. MacDonald R, Fink HA, Huckabay C, Monga M, Wilt TJ. Botulinum toxin for treatment of urinary incontinence due to detrusor overactivity: a systematic review of effectiveness and adverse effects. *Spinal Cord* 2007;45:535-41.

29. Goessaert AS, Everaert KC. Onabotulinum toxin A for the treatment of neurogenic detrusor overactivity due to spinal cord injury or multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2012;12:763-75.

30. Kuo HC, Liao CH, Chung SD. Adverse events of intravesicalbotulinum toxin a injections for idiopathic detrusor overactivity: risk factors and influence on treatment outcome. *Eur Urol* 2010;58:919-26.

31. Bauer RM, Gratzke C, Roosen A, Hocaoglu Y, Mayer ME, Buchner A, et al. Patient-reported side effects of intradetrusorbotulinum toxin type a for idiopathic overactive bladder syndrome. *Urol Int* 2011;86:68-72.

32. Liao CH, Kuo HC. Increased risk of large post-void residual urine and decreased long-term success rate after intravesical onabotulinumtoxinA injection for refractory idiopathic detrusor overactivity. *J Urol* 2013;189:1804-10.

33. Mohee A, Khan A, Harris N, Eardley I. Long-term outcome of the use of intravesicalbotulinum toxin for the treatment of overactive bladder (OAB). *BJU Int* 2013;111:106-13.

34. Karsenty G, Denys P, Amarenco G, De Seze M, Gamé 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;53:275-87.

35. Krhut J, Samal V, Nemec D, Zvara P. Intradetrusor versus suburothelialonabotulinumtoxinA injections for neurogenic detrusor overactivity: a pilot study. *Spinal Cord* 2012;50:904-7.

36. Manecksha RP, Cullen IM, Ahmad S, McNeill G, Flynn R, McDermott TE, et al. Prospective randomised controlled trial comparing trigone-sparing versus trigone-including intradetrusor injection of abobotulinumtoxinA for refractory idiopathic detrusor overactivity. *Eur Urol* 2012;61:928-35.