

Bexiga Hiperativa: Tratamento Loco-Regional

Autoria: Sociedade Brasileira de Urologia

Elaboração Final: 28 de junho de 2006

Participantes: Damião R, Carrerette FB, Truzzi JCCI, Almeida FG

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Revisão da literatura.

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.

OBJETIVO:

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

CONFLITO DE INTERESSE:

Os conflitos de interesses declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 4.

TRATAMENTO MINIMAMENTE INVASIVO

O uso dessas substâncias intravesicais no tratamento da bexiga hiperativa (BH) é baseado na suposição de que pequenas fibras aferentes não-mielinizadas (fibras-C) seriam responsáveis por um aumento da excitabilidade do detrusor. Em bexigas normais, o estímulo aferente do reflexo da micção é conduzido principalmente por fibras mielinizadas tipo A-Delta, enquanto as fibras-C estão inativas. Em situações como infecção urinária e lesão medular, as fibras-C tornam-se ativas e há aumento do seu número¹(D).

CAPSAICINA

Exerce um efeito bifásico sobre os nervos. Inicialmente, ocorre excitação por meio dos receptores vanilóides do subtipo 1 (RV-1), que é seguida por um bloqueio de longa duração. Esse bloqueio leva a uma resistência da ativação das fibras sensitivas fibras-C pelos estímulos naturais, bloqueando o estímulo aferente da bexiga para a medula^{2,3}(D).

Concentrações de 1 a 2 mM de capsaicina foram utilizadas com sucesso em hiperatividade detrusora associadas a distúrbios neurológicos, como esclerose múltipla ou lesados medulares⁴(B). O efeito do tratamento pode durar de 2 a 7 meses⁵⁻⁸(C)^{9,10}(D). 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 procedimento¹¹(D).

RESINIFERATOXINA (RTX)

Trata-se de um análogo da capsaicina, com aproximadamente 1000 vezes mais potência em estimular a atividade vesical. Além disso, gera menos dor quando instilada na bexiga. Existem poucos estudos e com pequena casuística demonstrando melhora da capacidade vesical e dos sintomas de bexiga hiperativa¹²(A)^{13,14}(B)⁶(C).

Atualmente, os estudos relativos ao uso da RTX em pacientes com bexiga hiperativa idiopática são limitados, com pequeno número de casos, além da falta de estudos controlados com placebo nessa situação. Foram realizados cistometria e diário miccional em 13 pacientes com bexiga hiperativa idiopática. A avaliação antes e após (30 e 90 dias) a instilação vesical de 50 nM de RTX, por 30 minutos, mostrou uma melhora significativa em todos os parâmetros

estudados¹⁵(B). Porém, esses resultados não foram confirmados em estudo duplo cego controlado com placebo¹⁶(A).

Com relação ao uso de RTX no tratamento de bexiga hiperativa idiopática, os estudos são controversos, havendo evidência de dano.

TOXINA BOTULÍNICA (TB)

É uma neurotoxina produzida pelo *Clostridium botulinum*. O uso da TB na musculatura detrusora para o tratamento da bexiga hiperativa, em geral, é realizado pela aplicação da toxina em 30 pontos diferentes da parede vesical sob visão endoscópica¹⁷(A)^{18,19}(B). Evita-se o trígono vesical devido à possibilidade de paralisia da sua musculatura, o que poderia levar à ocorrência de refluxo vésico-ureteral.

Após os resultados obtidos com a aplicação da TB, em pacientes com hiperatividade detrusora neurogênica, o uso dessa toxina foi expandido para pacientes com bexiga hiperativa idiopática. Estudos preliminares, com pequeno número de pacientes, têm mostrado resultados favoráveis nestes casos²⁰(C).

Os efeitos colaterais da TB são raros¹⁹(B). Antes da aplicação da TB, todos os pacientes devem ser alertados da possibilidade de hipocontratilidade do detrusor, com subsequente necessidade de autocateterismo, até que os efeitos da toxina regredam. TB deve ser evitada em pacientes com doenças neuromusculares, como *miastenia gravis* e em uso de aminoglicosídeos, que podem potencializar a fraqueza neuromuscular.

NEUROMODULAÇÃO SACRAL

É realizada atualmente por meio de um dispositivo, cuja implantação é feita geralmen-

te 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 um 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 estudo que levou à disseminação do uso desse dispositivo foi multicêntrico, prospectivo e randomizado, incluindo 16 centros na América do Norte e Europa. Nesse estudo, foram avaliados 155 pacientes (125 mulheres e 30 homens) refratários ao tratamento farmacológico. Sessenta e três por cento dos pacientes foram candidatos a implante definitivo do neuroestimulador. Esses pacientes foram randomizados para receber, ou não, estimulador definitivo. Com seguimento de 6 meses, foi observada uma melhora significativa nos episódios de incontinência, número de absorventes e gravidade das perdas. Com seguimento de 18 meses, observou-se que a eficácia da estimulação foi mantida e não houve melhora no grupo controle²¹(A). Outros estudos mostraram resultados semelhantes²²(A)^{23,24}(C).

Há evidências para o uso da neuromodulação sacral no tratamento da bexiga hiperativa refratária ao tratamento farmacológico.

CONFLITO DE INTERESSE

Almeida FG: recebe esporadicamente honorários para prestar consultoria às empresas AMS e Medtronic do Brasil

REFERÊNCIAS

1. de Groat WC, Yoshimura N. Mechanisms underlying the recovery of lower urinary tract function following spinal cord injury. *Paraplegia* 1995;33:493-505.
2. Szallasi A. The vanilloid (capsaicin) receptor: receptor types and species differences. *Gen Pharmacol* 1994;25:223-43.
3. Maggi CA. Nervous control of the urogenital system. In: *The autonomic nervous system*. Harwood Academic Publishers;1993.
4. International Continence Society 26th Annual Meeting. Athens, Greece, 27-30 August 1996. Abstracts. *Neurourol Urodyn* 1996;15:261-442.
5. Chandiramani VA, Peterson T, Duthie GS, Fowler CJ. Urodynamic changes during therapeutic intravesical instillations of capsaicin. *Br J Urol* 1996;77:792-7.
6. Cruz F, Guimarães M, Silva C, Rio ME, Coimbra A, Reis M. Desensitization of bladder sensory fibers by intravesical capsaicin has long lasting clinical and urodynamic effects in patients with hyperactive or hypersensitive bladder dysfunction. *J Urol* 1997;157:585-9.
7. 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 follow-up. *J Urol* 1997;158:2087-92.
8. Fowler CJ, Jewkes D, McDonald WI, Lynn B, de Groat WC. Intravesical capsaicin for neurogenic bladder dysfunction. *Lancet* 1992;339:1239.
9. Cruz F. Desensitization of bladder sensory fibers by intravesical capsaicin or capsaicin analogs. A new strategy for treatment of urge incontinence in patients with spinal detrusor hyperreflexia or bladder hypersensitivity disorders. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1998;9:214-20.
10. De Ridder D, Baert L. Vanilloids and the overactive bladder. *BJU Int* 2000;86:172-80.
11. Fowler CJ. Intravesical treatment of overactive bladder. *Urology* 2000;55:60-4.
12. Lazzeri M, Beneforti P, Spinelli M, Zanollo A, Barbagli G, Turini D. Intravesical resiniferatoxin for the treatment of hypersensitive disorder: a randomized placebo controlled study. *J Urol* 2000;164:676-9.
13. Lazzeri M, Beneforti P, Turini D. Urodynamic effects of intravesical resiniferatoxin in humans: preliminary results in stable and unstable detrusor. *J Urol* 1997;158:2093-6.
14. Silva C, Rio ME, Cruz F. Desensitization of bladder sensory fibers by intravesical resiniferatoxin, a capsaicin analog: long-term results for the treatment of detrusor hyperreflexia. *Eur Urol* 2000;38:444-52.
15. Silva C, Ribeiro MJ, Cruz F. The effect of intravesical resiniferatoxin in patients with

- idiopathic detrusor instability suggests that involuntary detrusor contractions are triggered by C-fiber input. *J Urol* 2002; 168:575-9.
16. Abstracts from the Joint Meeting of the International Continence Society and the International UroGynecological Association 34th Annual Meeting. Paris, France, 25-27 August 2004. *Neurourol Urodyn* 2004;23:396-610.
 17. 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.
 18. Grosse J, Kramer G, Stohrer M. Success of repeat detrusor injections of botulinum a toxin in patients with severe neurogenic detrusor overactivity and incontinence. *Eur Urol* 2005;47:653-9.
 19. 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;45:510-5.
 20. Abstracts of the International Continence Society 31st annual meeting. Seoul, Korea, 18-21 September 2001. *Neurourol Urodyn* 2001;20:371-576.
 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. 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.
 23. Aboseif S, Tamaddon K, Chalfin S, Freedman S, Kaptein J. Sacral neuromodulation as an effective treatment for refractory pelvic floor dysfunction. *Urology* 2002;60:52-6.
 24. 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;56:87-91.