

Artigos Originais

A dessensibilização vesical diminui a imperiosidade grave em doentes com síndrome da bexiga hiperactiva

Carlos Silva^{1,2}, João Silva^{1,2}, Hélder Castro¹, Frederico Reis¹, Paulo Dinis^{1,2}, António Avelino², Francisco Cruz^{1,2}

1 - Serviço de Urologia do Hospital S. João – Porto

2 - Faculdade de Medicina do Porto

Este estudo foi subsidiado pelo Projecto FCT POCTI/SAU-NEU 55983/2004 e pela Bolsa de investigação clínica da Associação Portuguesa de Urologia / Abbott 2004.

Resumo

Objectivo do estudo - Avaliar o efeito da dessensibilização vesical na imperiosidade em doentes com o síndrome da bexiga hiperactiva, num estudo clínico controlado com placebo.

Material e métodos - Vinte doentes com imperiosidade moderada a grave foram incluídos neste estudo, após consentimento informado. Nenhum dos doentes tomava medicação anticolinérgica. Os doentes preencheram um mapa miccional durante 7 dias, onde registaram a intensidade da imperiosidade em cada micção, de acordo com uma escala de 0 a 4 para avaliação da imperiosidade (0 = micção normal sem imperiosidade; 1 = imperiosidade ligeira; 2 = moderada, 3 = grave; 4 = incontinência por imperiosidade). Os doentes foram submetidos a uma instilação de 100 ml de solução placebo (solução veículo de RTX, álcool a 10% em soro fisiológico) e 30 dias depois preencheram novo mapa miccional. Posteriormente foram submetidos a uma instilação de uma solução alcoólica a 10% com RTX 50 nM. Um novo mapa miccional foi preenchido pelos doentes após 30 dias.

Resultados - Previamente à instilação do placebo (dados de base), a pontuação total média por semana atribuída à imperiosidade (soma de todas as pontuações registadas no mapa miccional durante 7 dias) e o número médio de episódios por semana de imperiosidade grave e incontinência urinária por imperiosidade (graus 3 e 4) foram 275 ± 128 e 74 ± 58 , respectivamente.

Depois da instilação do placebo, a pontuação total média por semana da imperiosidade diminuiu para 191 ± 105 e o número médio de episódios por semana de imperiosidade grave e incontinência urinária por imperiosidade diminuiu para 58 ± 34 . O tratamento com RTX não causou dor ou desconforto significativo. Após a instilação de RTX, a pontuação total média por semana da imperiosidade diminuiu para 149 ± 84 ($p < 0.01$, comparando com efeito do placebo) e o número médio de episódios por semana de imperiosidade grave e incontinência

Correspondência:
Carlos Silva
Serviço de Urologia
– Hospital de S. João
– Porto
E-mail: carsil@med.up.pt

urinária por imperiosidade diminuiu para 42 ± 44 ($p < 0.01$, comparando com efeito do placebo). Após a instilação do placebo verificou-se uma redução percentual média de 16% na pontuação total média por semana da imperiosidade e de 18% no número de episódios por semana de imperiosidade grave e incontinência por imperiosidade; a solução de RTX causou uma redução percentual maior, 34% e 47% respectivamente, sendo estas diferenças estatisticamente significativas.

Conclusão - A dessensibilização vesical diminui a sensação de imperiosidade e diminui o número de episódios imperiosidade grave em doentes com síndrome da bexiga hiperactiva. A intervenção farmacológica no braço sensitivo da inervação vesical poderá ser uma terapêutica alternativa em doentes com síndrome da bexiga hiperactiva refractário à terapêutica médica oral.

Palavras-chave: Bexiga hiperactiva; Imperiosidade; TRPV1; Resiniferatoxina

Abstract

Objectives: To assess by a placebo controlled clinical trial the effect of intravesical desensitization on urgency in patients with overactive bladder.

Methods: Twenty patients with moderate to severe urgency and/or urge urinary incontinence, were enrolled in this study after written informed consent. Patients entered a 30 days run-in period in which anticholinergics or other medications influencing the bladder were forbidden. At the end patients filled a seven-day bladder diary where they registered the intensity of urgency using a 0-4 scale (0: normal micturition, 1: mild urgency, 2: moderate urgency, 3: severe urgency and 4: urge incontinence). Then, patients were instilled with 100 ml of a placebo solution (10% ethanol in saline, the RTX vehicle) for 30 minutes and 30 days later a second seven-day diary was collected. At this point patients were instilled with 100 ml of a 50 nM RTX solution during 30 minutes. Thirty days later a third seven-day bladder diary was collected.

Results: At the end of the run-in period the mean total urgency score per week was 275 ± 128 . The mean number of episodes of severe urgency and urge incontinence per week was 74 ± 58 . After placebo instillation these numbers decreased to 191 ± 105 and 58 ± 34 , respectively. After RTX instillation mean total score decreased to 149 ± 84 ($p < 0.01$ against placebo) and the number of episodes of severe urgency and urge incontinence decreased to 42 ± 44 ($p < 0.01$ against placebo). The mean percentile reduction in the total score and in the number of episodes of severe urgency and urge incontinence induced by placebo or RTX were also compared. Placebo caused a mean reduction of 16% and 18%, respectively. RTX caused a greater effect, 34% and 47%, respectively, the differences to placebo being statistically significant.

Conclusions: This study demonstrates that intravesical desensitization is superior to placebo in decreasing the sensation of urgency to urinate and the number of episodes of severe urgency in patients with overactive bladder syndrome.

Keywords: Overactive bladder; Urgency; TRPV1; resiniferatoxin

Introdução

De acordo com a terminologia recentemente adoptada pela Sociedade Internacional da Continência (ICS), o síndrome da bexiga hiperactiva (SBH) é caracterizado por imperiosidade, com ou sem incontinência urinária, geralmente associada a polaquiúria e noctúria,

após exclusão de patologia infecciosa ou outra que justifiquem aqueles sintomas (1). A imperiosidade, definida como uma vontade forte e inadiável de urinar, é actualmente considerada como o sintoma que induz o aparecimento da polaquiúria e da noctúria. Em relação à anterior definição, a incontinência urinária foi relativamente desvalorizada por se ter entendido que o seu apareci-

Quadro I – Escala de avaliação da intensidade da imperiosidade

- 0 Micção normal, sem imperiosidade
- 1 Imperiosidade ligeira, bem tolerada; o doente não tem que interromper as suas actividades para se deslocar às instalações sanitárias
- 2 Imperiosidade moderada, interferindo com actividade normal do doente; o doente tem que se deslocar às instalações sanitárias num curto prazo de tempo
- 3 Imperiosidade grave; o doente tem que interromper imediatamente o que estava a fazer para se deslocar às instalações sanitárias
- 4 Incontinência por imperiosidade; o doente tem perda de urina antes de ter alcançado as instalações sanitárias

mento depende de factores extra-vesicais tais como a facilidade de locomoção e o grau de acessibilidade a instalações sanitárias.

Apesar das modificações introduzidas no conceito do SBH, são praticamente inexistentes estudos que analisem o efeito dos vários fármacos habitualmente utilizados para o tratamento do SBH na intensidade da imperiosidade. Na verdade, a maior parte dos estudos tem avaliado o efeito dos antimuscarínicos na frequência e incontinência urinárias. Por outro lado, apesar da imperiosidade ser uma sensação anormal que traduz uma alteração do comportamento da bexiga durante a fase de enchimento vesical, não existem fármacos que indubitavelmente actuem especificamente no braço sensitivo da inervação vesical. Para este cenário contribuem o facto de só recentemente se reconhecer a imperiosidade como o sintoma base e indutor dos outros sintomas associados e também o facto daquele ser difícil de definir pelos doentes (2,3)

A resiniferatoxina (RTX) é uma neurotoxina que bloqueia especificamente o afluxo sensitivo conduzido pelas fibras aferentes vesicais do tipo C que expressam o receptor TRPV1 (*transient receptor potential vanilloid 1*). Estudos recentes em fase aberta sugeriram que a instilação intravesical desta neurotoxina em doentes com SBH diminuía a imperiosidade e a incontinência por imperiosidade (4-6). Contudo nenhum destes estudos foi controlado com placebo, nem se usou instrumentos específicos para aferição da intensidade da imperiosidade.

Pelo que atrás ficou exposto, decidimos comparar o efeito da instilação intravesical de RTX com a instilação intravesical de uma solução placebo na intensidade da imperiosidade em doentes com SBH.

Material e métodos

Vinte doentes com imperiosidade moderada a grave foram incluídos neste estudo após consentimento informado. Seis doentes eram portadores de uma doença neurológica subjacente (esclerose múltipla - 2; traumatismo vértebro-medular - 2; mielomeningocelo - 1; meningite - 1). Os restantes tinham uma SBH idiopática. Em todos os doentes a avaliação hematológica, bioquímica, microbiológica da urina e imagiológica do aparelho urinário era normal. Nenhum dos doentes tomava medicação anticolinérgica e nos 30 dias que precederam o primeiro tratamento (período de entrada) não foi permitido o uso de fármacos com acção no aparelho urinário inferior. No final deste período, os doentes preencheram um mapa miccional durante 7 dias, onde registaram a intensidade da imperiosidade em cada micção. Com o intuito de permitir uma avaliação mais objectiva adaptámos uma escala analógica visual previamente validada para a avaliação da imperiosidade – *Urgency Severity Scale* - (7,8) (Quadro I).

Os doentes foram então submetidos à instilação intravesical de solução placebo durante 30 minutos. Para isso utilizaram-se 100 ml de soro fisiológico com 10% de álcool, a solução utilizada para dissolver o RTX. Trinta dias depois os doentes preencheram novo mapa miccional. Finalmente foram submetidos à instilação de 100 ml de uma solução 50 nM de RTX durante 30 minutos. Um novo mapa miccional foi preenchido pelos doentes 30 dias depois.

Os resultados são apresentados sob a forma de pontuação total média por semana atribuída à imperiosidade (soma de todas as pontuações registadas no mapa miccional durante 7 dias) e número médio de episódios por semana de imperiosidade grave e incontinência urinária por imperiosidade (graus 3 e 4 da escala) nas fases do período de entrada (valores de base), tratamento com placebo e tratamento com RTX. Para comparação dos resultados usou-se um teste “one way” Anova seguido pela análise post-hoc com o teste Student-Newman-Keuls. Os valores de *p* inferiores a 0,05 foram considerados significativos.

Resultados

No final do período de preparação, a pontuação total da imperiosidade foi 275 ± 128 e o número médio de episódios de imperiosidade grave associados ou não a incontinência urinária (graus 3 e 4 da escala) foi 74 ± 58 .

micção (29). A recente demonstração da existência de receptores muscarínicos nas fibras sensitivas vesicais, nomeadamente nas fibras C e no urotélio levantou a hipótese de que os anticolinérgicos actuam sobre a imperiosidade por acção directa no braço sensitivo (30-32). No entanto, outros estudos são necessários para avaliar especificamente qual dos locais de acção é mais importante.

Os efeitos indesejáveis dos anticolinérgicos, além da sua questionável eficácia, tem conduzido à investigação de alternativas para o tratamento do SBH. A toxina botulinica (BTX) demonstrou eficácia no tratamento do SBH e numa avaliação qualitativa parece reduzir a intensidade da imperiosidade. Para este efeito poderá concorrer não só a diminuição da contractilidade do detrusor induzida pela neurotoxina, mas também a diminuição da densidade das fibras nervosas vesicais que expressam os receptores TRPVI e P2X3 (33). Tem contudo um inconveniente difícil de ultrapassar: tem que ser injectado periodicamente sob controlo cistoscópico, o que exige normalmente sedação ou anestesia. Talvez mais grave seja o facto de um numero significativo de doentes tratados com BTX desenvolverem retenção urinária, obrigando ao esvaziamento intermitente da bexiga (34).

Pelo que atrás fica dito, a dessensibilização do receptor TRPVI por substâncias como o RTX parece ser uma das terapêuticas mais promissoras para o tratamento da imperiosidade associada ao SBH. A administração por instilação vesical não requer anestesia vesical e é isenta de efeitos laterais, podendo ser por isso realizada num consultório em regime ambulatorio. Mais ainda, este estudo sugere que a dessensibilização intravesical com RTX tem uma longa duração de acção, facto crucial numa doença crónica em que a adesão à terapêutica é fundamental para o resultado final. Finalmente, é uma terapêutica segura uma vez que os estudos histológicos da mucosa de doentes submetidos a tratamento com RTX não demonstraram alterações morfológicas (35). Infelizmente a indisponibilidade de uma formação galénica no mercado impede de momento a utilização desta terapêutica em larga escala.

Conclusão

Este estudo demonstra que a dessensibilização do braço sensitivo da inervação vesical com RTX em doentes com síndrome da bexiga hiperactiva diminui significativamente a sensação anómala da imperiosidade. Indirectamente, este facto permite concluir que o re-

ceptor TRPVI presente na bexiga, nomeadamente nas fibras C e no urotélio, está envolvido na génese da imperiosidade.

Bibliografia

1. Abrams P. Describing bladder storage function: overactive bladder syndrome and detrusor overactivity. *Urology* 2003; 62 (supl 5B): 28-37.
2. Chancellor MB. Urgency, botulinum toxin and how botulinum toxin can help urgency. *J Urol* 2005; 174: 818 (editorial)
3. Chapple CR, Artibani W, Cardozo L, Castro-Diaz D, Craggs M, Haab F et al. The role of urinary urgency and its measurement in the overactive bladder symptom syndrome: current concepts and future prospects. *BJU Int* 2005; 95: 335-40.
4. 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.
5. Palma PCR, Thiel M, Riccetto CLZ, Dambros M, Miyaoka R, Netto Jr NR. Resiniferatoxin for detrusor instability refractory to anticholinergics. *Int Braz J Urol* 2004; 30: 53-8.
6. Apostolidis A, Gonzales G, Fowler C. Intravesical resiniferatoxin improves lower urinary tract symptoms and urodynamic parameters in patients with urgency and frequency due to increased bladder sensation. *Eur Urol* 2005; 3 (suppl 4): 142.
7. Dmochowski R, Heit M, Sand P. The effect of anticholinergic therapy on urgency severity in patients with overactive bladder: clinical assessment of a newly validated tool. *Neurourol Urodyn* 2003; 22 (5): 411.
8. Sand P, Zinner N. What is urgency? Examining the clinical adequacy of the ICS definition of urgency. *Neurourol Urodyn* 2005; 24 (5): 493-5.
9. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 1997; 389: 816-24.
10. Lazzeri M, Vannucchi MG, Zardo C, Spinelli M, Beneforti P, Turini D et al. Immunohistochemical evidence of vanilloid receptor 1 in normal human urinary bladder. *Eur Urol* 2004; 46: 792-8.
11. Birder LA. More than just a barrier: urothelium as a drug target for urinary bladder pain. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289: F489-95.
12. Cruz F. Vanilloid receptor and detrusor instability. *Urology* 2002; 59 (Suppl 5A): 51-60
13. Avelino A, Cruz F, Coimbra A. Intravesical resiniferatoxin desensitizes rat bladder sensory fibers without causing intense noxious excitation. A *c-fos* study. *Eur J Pharmacol* 1999; 378: 17-22.
14. Avelino A, Cruz C, Nagy I, Cruz F. Vanilloid receptor 1 expression in the rat urinary tract. *Neuroscience* 2002; 109: 787-98.

15. 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.
16. Silva C, Silva J, Ribeiro MJ, Avelino A, Cruz F. Urodynamic effect of intravesical resiniferatoxin in patients with neurogenic detrusor overactivity of spinal origin: results of a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2005; 48: 650-5.
17. 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.
18. Brady CM, Apostolidis AN, Harper M, Yiangou Y, Beckett A, Jacques TS, et al. Parallel changes in bladder suburothelial vanilloid receptor TRPV1 and pan-neuronal marker PGP9.5 immunoreactivity in patients with neurogenic detrusor overactivity after intravesical resiniferatoxin treatment. *BJU Int* 2004; 93: 770-6.
19. Apostolidis A, Brady CM, Yiangou Y, Davis J, Fowler CJ, Anand P. Capsaicin receptor TRPV1 in urothelium of neurogenic human bladders and effect of intravesical resiniferatoxin. *Urology* 2005; 65: 400-5.
20. Andersson KE, Appell R, Cardozo L, Chapple C, Drutz H, Fourcroy J, Nishizawa O, Vela Navarette R, Wein A. Pharmacological treatment of urinary incontinence. In: Abrams, L Cardozo, S Khoury, AJ Wein, editors. *Incontinence, 3rd International Consultation on Incontinence*. Paris: Editions 21, 2005: 809-50.
21. Lu S, Chancellor MB. Systemic and intrathecal pharmacological treatment. In: Corcos J, Schick, editors. *Textbook of the neurogenic bladder – adults and children*. London: Martin Dunitz Ltd, 2004: 495-505.
22. Herbison P, Hay-Smith J, Ellis G, Moore K. Effectiveness of anticholinergic drugs compared with placebo in the treatment of overactive bladder: systematic review. *BMJ* 2003; 326 (7394): 841-4.
23. Chapple C, Khullar V, Gabriel Z, Dooley JA. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2005; 48 (1): 5-26.
24. Andersson KE. Antimuscarinics for treatment of overactive bladder. *Lancet Neurol* 2004; 3: 46-53.
25. Freeman R, Hill S, Millard R, Slack M, Sutherst J, Tolterodine Study Group. Reduced perception of urgency in treatment of overactive bladder with extended-release tolterodine. *Obstet Gynecol* 2003; 102 (3): 605-11.
26. Chapple CR, Rechberger T, Al-Shukri S, Meffan P, Everaert K, Huang M et al. Randomized, double-blind placebo- and tolterodine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive bladder. *BJU Int* 2004; 93(3):303-10.
27. Chapple Cr, Martinez-Garcia R, Selvaggi L, Toozs-Hobson P, Warnack W, Drogendijk T et al. A comparative study of the efficacy and tolerability of solifenacin and extended release tolterodine at treating overactive bladder syndrome: results of the STAR Trial. *Eur Urol* 2005; 48: 464-70.
28. Cardozo L, Dixon A. Increased warning time with darifenacin: a new concept in the management of urinary urgency. *J Urol* 2005; 173, 1214-8.
29. Oliver S, Fowler C, Mundy A, Craggs M. Measuring the sensations of urge and bladder filling during cystometry in urge incontinence and the effects of neuromodulation. *Neurourol Urodyn* 2003; 22; 7-16.
30. Hawthorn MH, Chapple CR, Cock M, Chess-Williams R. Urothelium-derived inhibitory factor(s) influences on detrusor muscle contractility in vitro. *Br J Pharmacol* 2000; 129: 416-9.
31. De Wachter S, Wyndaele JJ. Intravesical oxybutynin: a local anesthetic effect on bladder C afferents. *J Urol* 2003; 169: 1892-5.
32. Kim Y, Yoshimura N, Masuda H, de Miguel F, Chancellor MB. Antimuscarinic agents exhibit local inhibitory effects on muscarinic receptors in bladder afferent pathways. *Urology* 2005; 65: 238-42.
33. Apostolidis A, Papat R, Yiangou Y, Cockayne D, Ford APDW, Davis JB et al. Decreased sensory receptors P2X3 and TRPV1 in suburothelial nerve fibers following intradetrusor injections of botulinum toxin for human detrusor overactivity. *J Urol* 2005; 174: 977-83.
34. Kuo HC. Urodynamic evidence of effectiveness of botulinum A toxin injection in treatment of detrusor overactivity refractory to anticholinergic agents. *Urology* 2004; 63 (5): 868-72.
35. Silva C, Avelino A, Souto-Moura C, Cruz F. A light and electron-microscopic histopathological study of human bladder mucosa after intravesical resiniferatoxin application. *BJU Int* 2001; 88: 355-60.