

Artigos de Revisão

Instilação Intra-Vesical de Agonistas do TRPV1: Aplicações Terapêuticas

J. Silva¹, C. Silva¹, P. Diniz², F. Cruz³

1 - Assistente hospitalar de Urologia – H. S. João – Porto

2 - Assistente hospitalar graduado de Urologia – H. S. João – Porto

3 - Director de Serviço de Urologia – H. S. João – Porto

Resumo

Os agonistas do TRPV1 (*transient receptor potential vanilloid type 1*) como a capsaicina e a resiniferatoxina (RTX) dessensibilizam as fibras aferentes vesicais tipo C. Há evidências quer experimentais quer clínicas que o reflexo miccional mediado por estas fibras pode estar envolvido na fisiopatologia de algumas disfunções do aparelho urinário inferior, nomeadamente a hiperactividade vesical neurogénica e não neurogénica.

A intenção deste artigo é discutir os mecanismos de acção dos agonistas do TRPV1 e rever os resultados mais relevantes da sua aplicação clínica em vários estudos, pioneiros na utilização de fármacos para modulação do braço sensitivo da inervação vesical.

Palavras-chave: hiperactividade vesical; agonistas TRPV1; reflexo miccional; fibras sensitivas C

Abstract

TRPV1 agonists (*transient receptor potential vanilloid type 1*) as capsaicin and resiniferatoxin (RTX) desensitize urinary bladder afferent C-fibres. Evidence from clinical and experimental studies shows that the sacral micturition reflex mediated by these fibres may be involved in the physiopathology of lower urinary tract disorders, namely neurogenic and idiopathic overactive bladder.

The aim of this paper is to discuss the action mechanism of TRPV1 agonists and review the most relevant results of its clinical application. These are among the first studies to explore the modulation of afferent bladder innervation.

Key-words: overactive bladder; TRPV1 agonists; micturition reflex; afferent C-fibres

Correspondência:

João Silva
Rua de Courados, 247
4490-539 Póvoa de Varzim
Tel: 936205406
e-mail:
jfalturas@yahoo.com

Introdução

O interesse clínico da aplicação intravesical dos agonistas do TRPV1 (*transient receptor potential vanilloid type 1*) iniciou-se com as observações de de Groat, que

sugeriam que o reflexo miccional em gatos normais e em gatos espinalizados tinha diferentes sensibilidades à capsaicina. Enquanto em gatos normais as contracções vesicais reflexas não eram alteradas por esta neurotoxina, em gatos com lesões medulares estas contracções po-

diam ser completamente suprimidas pela capsaicina (1). A sugestão imediata derivada destas observações foi que a micção nos gatos espinalizados era controlada por um reflexo iniciado em aferentes primários sensíveis à capsaicina. Estudos adicionais clarificaram a situação, concluindo-se que duas vias neuronais controlavam a micção nos mamíferos adultos. A primeira é uma via neuronal longa supra-espinal iniciada nas fibras sensitivas A δ , percorrendo os nervos pélvicos e passando através do centro pontino da micção. A segunda é uma via curta, reflexa, dirigindo-se à medula espinal a nível sagrado e iniciando-se nas fibras C sensitivas. Enquanto a primeira controla a micção nos mamíferos com medulas intactas, o reflexo sagrado assume o comando da micção após lesão medular, em que há interrupção das vias neuronais que ligam o centro pontino da micção à medula sagrada (onde estão localizados os neurónios parassimpáticos pré-ganglionares da bexiga) (1).

Outros estudos clínicos e experimentais também sugeriram que o reflexo sagrado da micção, iniciado em fibras sensíveis à capsaicina, poderia ter também um papel importante nas disfunções vesicais não neurogénicas, como a hiperactividade vesical idiopática ou a hiperactividade vesical associada à obstrução.

Em doentes com obstrução infra-vesical causada por hiperplasia benigna da próstata (HBP), verificou-se um aumento do volume vesical em que ocorre a primeira sensação de micção e da capacidade cistométrica máxima, após a anestesia local da uretra prostática com a lidocaína (2). Como este fármaco é mais eficaz na anestesia das fibras C que nas fibras A δ , a contribuição das fibras C para uma sensibilidade anormal da bexiga é altamente provável (2). Num outro estudo, Chai e colaboradores (3) referem que 71% dos doentes com obstrução infra-vesical condicionada por HBP apresentam um teste de água gelada positivo. Como as contracções do detrusor induzidas pelo frio dependem de vias neuronais sagradas iniciadas pelas fibras C, geralmente inactivas nos adultos normais, a probabilidade de disfunção daquelas fibras nos doentes com HBP é fortemente sugerida. A reforçar estes achados, a grande densidade de fibras C na mucosa vesical positivas para substância P (SP) e para o peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP) em doentes com hiperactividade vesical idiopática apoia a importância das fibras C aferentes vesicais nesta doença(4).

Conclusões semelhantes podem ser retiradas de outros estudos levados a cabo em modelos animais de obstrução infra-vesical crónica. Sob condições normais, a estimulação do nervo pélvico provoca uma actividade eferente parassimpática, de latência longa, induzida pela

activação do reflexo miccional supraespinal mediado por fibras A δ . No entanto, em ratos nos quais foi criada uma obstrução infravesical crónica a estimulação do nervo pélvico induz uma actividade eferente parassimpática, de latência curta, precedendo a resposta de latência longa sugerindo uma amplificação do reflexo miccional sagrado dependente das fibras C (5).

Os agonistas do TRPV1 como a capsaicina e a resiniferatoxina (RTX) dessensibilizam as fibras aferentes vesicais sensíveis à capsaicina. Este fenómeno, ainda não muito bem compreendido, acompanha-se por uma diminuição da resposta destas fibras sensitivas a estímulos naturais, incluindo a distensão vesical (6,7). Uma vez que a aplicação tópica de capsaicina e RTX evita a neurotoxicidade observada com a sua aplicação sistémica (8), a aplicação intra-vesical destas substâncias já foi experimentada em doentes com hiperactividade vesical de causa neurogénica e não neurogénica. A intenção deste artigo é rever os resultados mais relevantes dos vários estudos clínicos disponíveis e discutir os mecanismos de acção dos agonistas do TRPV1 intra-vesicais.

Experiência clínica com a aplicação intra-vesical dos agonistas do TRPV1 nas formas neurogénicas de hiperactividade vesical

A hiperactividade vesical que ocorre em doentes com lesão medular que interrompe a ligação entre os segmentos sagrados e a ponte é uma causa importante de polaquiúria, imperiosidade e incontinência. Estes sintomas comprometem de forma significativa a integração social destes doentes e requerem um tratamento eficaz. Em doentes com lesões medulares e bexiga hiperactiva, o tratamento de primeira linha inclui anticolinérgicos e relaxantes musculares lisos. No entanto, em muitos doentes estas medidas não impedem por completo a perda involuntária de urina ou a polaquiúria e por vezes originam efeitos laterais dificilmente aceitáveis (9). Estes dados justificam a exploração da via aferente do reflexo espinal da micção (que se encontra ampliado nestes doentes) de forma a conseguir um melhor controlo miccional.

Mais de uma centena de doentes com bexiga hiperactiva de causa neurogénica foram tratados com capsaicina intra-vesical, em sete ensaios clínicos não controlados (10,11,12,13,14,15,16) e num controlado com placebo (17). Todos os tratamentos seguiram uma metodologia muito semelhante. A capsaicina foi dissolvida em álcool a 30% e foram instilados na bexiga 100 a

125 ml (ou metade da capacidade vesical, se menor que esse valor) de soluções 1-2 mM, que posteriormente permaneceram em contacto com a mucosa vesical por um período de cerca de 30 minutos.

Os melhores resultados foram obtidos em doentes que ainda mantinham algum grau de sensibilidade vesical e que esvaziavam a sua bexiga através da micção. A maioria destes doentes apresentava lesões medulares incompletas causadas por esclerose múltipla, traumatismos ou doenças infecciosas medulares. Após um período inicial de duas semanas em que os sintomas pioraram, 70 a 90% dos doentes referiram continência total ou uma melhoria satisfatória (11, 15, 16). Além disso, a capsaicina também reduziu a polaquiúria e os episódios de imperiosidade (11, 15, 16). A duração do efeito nos sintomas miccionais foi duradoura, excedendo 6 a 9 meses em alguns casos (11, 15, 16). Após reinstalação, a capsaicina manteve a eficácia encontrada com a primeira administração (11, 15, 16). Em doentes sem sensibilidade vesical em que a micção ocorria sem aviso, devido a contracções do detrusor completamente reflexas, a taxa de sucesso, pelo contrário, foi muito baixa. Entre os doentes com lesões cervicais completas, a continência total foi alcançada em 20% dos doentes e outros 20% referiram melhoria parcial (12). Em estudos urodinâmicos foi demonstrado que a capsaicina intra-vesical aumentava a capacidade da bexiga em 70 a 90% dos doentes, sendo esse aumento de 47 a 156% em relação aos valores pré-tratamento. O efeito da capsaicina sobre a pressão máxima do detrusor é menos claro. Em três estudos, a pressão máxima durante as contracções vesicais diminuiu significativamente (11, 16, 17), um aspecto da maior importância no tratamento dos doentes com lesões medulares em que as pressões intra-vesicais elevadas poderão causar lesões a montante, hidronefrose ou insuficiência renal.

Um estudo randomizado comparando a capsaicina com o seu veículo (etanol a 30%), confirmou a superioridade daquela (17). Vinte doentes foram randomizados para receberem instilações de capsaicina ou etanol a 30%. Todos os doentes tratados com a capsaicina referiram melhoria da imperiosidade ou da incontinência, enquanto apenas um doente tratado com etanol referiu alguma melhoria. Apenas os doentes tratados com a substância activa apresentaram aumento do volume vesical em que ocorre a micção, objectivado em estudos urodinâmicos.

Os primeiros estudos com RTX, em fase aberta, incluíram 34 doentes, na maioria com lesões medulares incompletas (18, 19, 20, 21, 22). Diferentes concentrações de RTX foram testadas (10nM, 50nM, 100nM, 10µ), utilizando como solventes etanol a 10% (18, 21,

22) ou soro fisiológico (19, 20). A instilação de RTX em doentes com sensibilidade preservada não causou dor supra-púbica significativa, e não provocou um agravamento inicial dos sintomas, ao contrário da capsaicina. O RTX induziu uma melhoria imediata ou o desaparecimento da incontinência em 67-85% dos doentes e uma diminuição em cerca de 30% da polaquiúria. Com doses de 10nM observou-se uma melhoria dos sintomas urinários, mas de duração muito curta (19). Pelo contrário, em doentes que receberam doses de 50nM ou superiores o efeito foi duradouro, prolongando-se até 12 meses (18, 21). Em doentes tratados com doses tão altas como 10 µM, ocorreu retenção urinária transitória, devido a hipoactividade do detrusor (20). Destes dados depreende-se que as concentrações de 50 a 100nM parecem ser as mais adequadas para iniciar o tratamento intravesical em doentes neurogénicos.

Uma melhoria urodinâmica foi observada na maioria dos doentes tratados. Por exemplo, o volume em que ocorreu a primeira contracção do detrusor aumentou cerca de 40% após 50-100nM de RTX. A capacidade cistométrica máxima aumentou em 25%, 80% e 120% após concentrações de 10nM (19), 50-100nM (18, 21) e 10 µM (20), respectivamente. A pressão máxima do detrusor apenas diminuiu após soluções a 10 µM de RTX (20).

Num estudo randomizado recente, os efeitos do RTX também foram comparados com os da solução veículo (etanol a 10% em soro fisiológico (23)). O desconforto referido foi ligeiro em ambos os braços do estudo. Uma melhoria significativa da polaquiúria e dos episódios de incontinência foi apenas encontrada no grupo de doentes tratados com RTX. Para além disso, apenas nos doentes que receberam o RTX se verificou um aumento do volume que desperta a primeira contracção do detrusor e um aumento da capacidade cistométrica máxima, de 35 e 80% respectivamente (Fig. 1).

Outros três estudos compararam o RTX a 50-100nM com capsaicina a 1-2nM (24, 25, 26). A instilação de RTX foi melhor tolerada e os seus efeitos clínicos e urodinâmicos foram equivalentes ou superiores àqueles induzidos pela capsaicina.

Experiência clínica com a aplicação intra-vesical dos agonistas do TRPV1 nas formas obstrutivas de hiperactividade vesical

Como sublinhado anteriormente, os sintomas imperiosidade, polaquiúria, noctúria e incontinência por

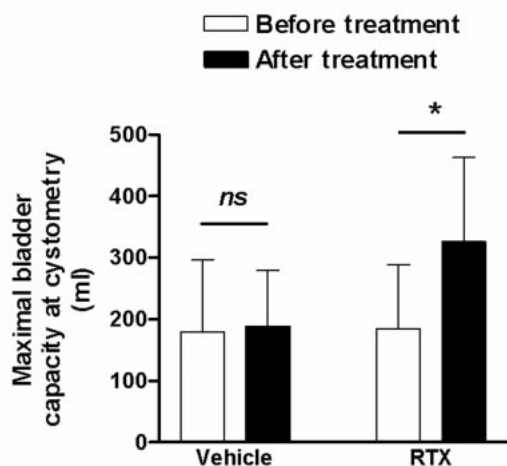


Figura 1: Capacidade cistométrica máxima (CCM) num estudo randomizado, no qual os doentes receberam uma instilação intra-vesical de 50nM de RTX ou o seu veículo (etanol a 10%). Antes do tratamento, a CCM era idêntica em ambos os grupos. A CCM, 3 meses após tratamento, aumentou apenas naqueles que receberam o agonista do TRPV1. * indica $p < 0.05$.

imperiosidade são altamente prevalentes em doentes com obstrução infra-vesical devido a HBP (27). Estes sintomas, ditos de armazenamento, são mais incómodos que os sintomas de esvaziamento como a diminuição do jacto urinário ou a sensação de esvaziamento vesical incompleto. As terapêuticas habituais para a HBP, incluindo os bloqueadores- α e os inibidores da 5- α reductase, são geralmente eficazes no tratamento dos sintomas de esvaziamento, sendo menos eficazes nos sintomas de armazenamento. O facto de os conhecimentos actuais sugerirem que as aferências vesicais pelas fibras-C estão ampliadas na obstrução infra-vesical crónica, levou-nos a avaliar o efeito da dessensibilização dessas mesmas fibras pela aplicação intra-vesical de agonistas do TRPV1 em doentes com HBP e sintomas urinários (28).

Doze homens com idade média de 60 anos e um volume prostático médio de 45cc, participaram num estudo clínico não controlado com placebo (28). Todos se queixavam de imperiosidade, polaquiúria e noctúria, e metade deles referia episódios de incontinência por imperiosidade. A intensidade dos sintomas foi quantificada utilizando um questionário validado internacionalmente (International Prostate Symptom Score - IPSS), variando entre 0 (sem sintomas) até 36 (sintomas severos). O impacto na qualidade de vida foi avaliado através de uma escala, variando entre 0 (sem interferência) e 6 (sintomas altamente incómodos). Os doentes foram submetidos a uma cistomanometria de preenchimento para

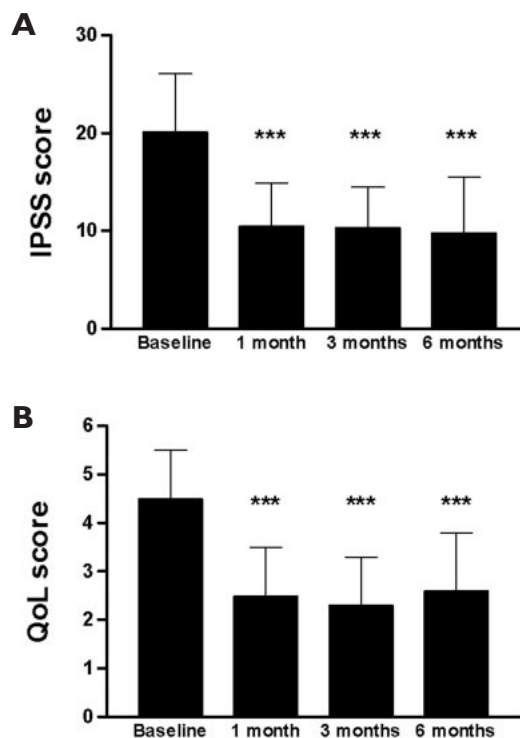


Figura 2: Alteração do IPSS médio (A) e Qualidade de vida (B), antes do tratamento e 1, 3 e 6 meses após instilação intra-vesical de RTX a 50 nM. *** indica $p < 0.001$ em relação ao valor inicial.

determinação da primeira vontade miccional e da capacidade cistométrica máxima. O tratamento consistiu numa única instilação intra-vesical de solução de RTX a 50nM durante 30 minutos. Uma melhoria superior ou igual a 25% foi encontrada em 91% dos doentes (fig. 2). O valor médio do IPSS, inicialmente no intervalo dos sintomas severos (20 ± 6.0), diminuiu para cerca de metade, mantendo-se este efeito até aos 6 meses. O impacto na qualidade de vida diminuiu 2 pontos. O número médio de micções diárias diminuiu de 15 para 10 micções e a incontinência por imperiosidade, que estava presente em 6 casos, desapareceu em 4 e diminuiu para menos de metade nos outros dois. Na cistomanometria, observou-se um aumento de cerca de 90% do volume em que ocorreu a primeira vontade de urinar e a capacidade cistométrica máxima aumentou cerca de 55% (28).

Num estudo recente envolvendo 18 doentes com HBP e bexiga hiperactiva com incontinência urinária, apesar de terem sido submetidos previamente a prostatectomia, foi avaliado o efeito do RTX, na concentração de 100nM, na incontinência por imperiosidade associada à HBP (29). Apesar de ser um grupo de doentes particularmente difícil de tratar, 11 doentes (61%) refe-

riram uma redução de 50% ou mais no número de episódios de incontinência (29).

Actualmente, com o objectivo de confirmar estes resultados preliminares, encontra-se a decorrer um estudo randomizado, comparando o efeito da instilação intra-vesical de solução de RTX a 50nM e o efeito do veículo (etanol a 10%).

Experiência clínica com a aplicação intra-vesical dos agonistas do TRPV1 nas formas idiopáticas de hiperactividade vesical

O Síndrome da bexiga hiperactiva é muito frequente na população em geral e os seus sintomas interferem significativamente na qualidade de vida, particularmente o seu sintoma mais característico, a imperiosidade (30). Em muitos destes doentes é possível identificar contracções anómalas do detrusor durante o preenchimento vesical (30). Apesar do considerável e relativamente recente interesse no estudo dos mecanismos patológicos subjacentes a esta situação, estes continuam não esclarecidos completamente e têm sido objecto de controvérsia, nomeadamente no que se refere à sua etiologia neurogénica e/ou miogénica. A ausência de conhecimentos sólidos sobre a bexiga hiperactiva, explica porque é que o tratamento de primeira linha continua

essencialmente limitado à prescrição de drogas anti-muscarínicas, nem sempre eficazes e associados a efeitos indesejáveis que ocorrem com a sua administração.

A grande densidade de fibras sensitivas positivas para os peptídeos SP (substância P) e CGRP (“calcitonin gene related peptide”) na mucosa vesical de alguns destes doentes, levaram-nos a iniciar um pequeno estudo piloto, para avaliar os efeitos clínicos e urodinâmicos do RTX intra-vesical (31). Onze mulheres e dois homens com idade média de 50 anos e bexiga hiperactiva há mais de um ano, participaram neste estudo. Todos eles apresentavam contracções involuntárias do detrusor no estudo urodinâmico. O tratamento consistiu na instilação de uma solução de RTX a 50nM, usando etanol a 10% como veículo (31). O tratamento suprimiu as contracções involuntárias do detrusor verificadas na cistometria de preenchimento (fig. 3a). Em consequência, o volume no qual ocorria a primeira contracção involuntária aumentou em mais de 90% dos doentes e a CCM após tratamento excedeu o volume inicial em cerca de 200% (fig. 3b) (31). Também houve uma melhoria na incontinência por imperiosidade, 25% dos doentes apresentando-se continentares e 50% apresentando uma redução do número de episódios diários de incontinência superior a 50%. O número de micções diárias também diminuiu com a instilação de RTX (31).

Um outro estudo recente, elaborado por Palma e colaboradores, que incluiu 12 mulheres com uma idade média de 65 anos também confirmou os nossos

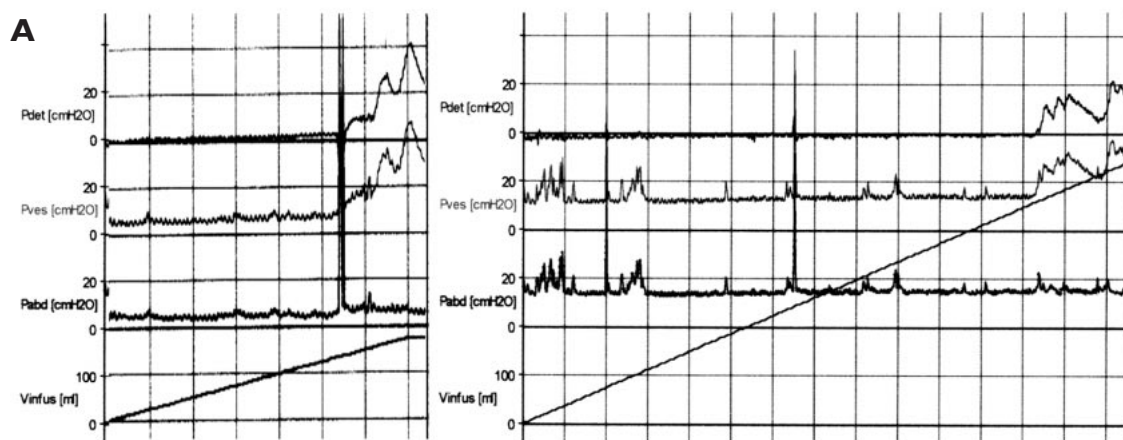
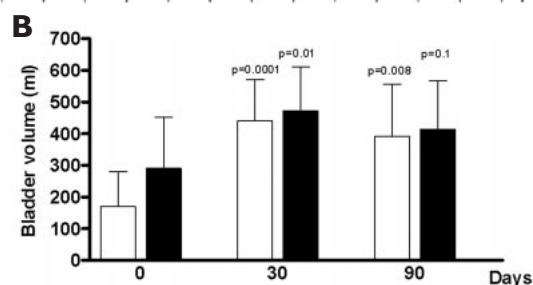


Figura 3: A: Cistomanometria de preenchimento, antes do tratamento e após instilação intra-vesical de RTX a 50 nM. O volume em que ocorreu a primeira contracção involuntária do detrusor, aumentou de 135 ml para 438 ml.

B: Volume médio em que ocorreu a primeira contracção involuntária do detrusor (barras brancas) e a capacidade cistométrica máxima (barras negras), antes do tratamento (0), aos 30 dias e aos 90 dias após instilação intra-vesical de RTX a 50 nM.



resultados (32). Os episódios de incontinência diminuíram em média, de 4 para 1 durante o dia e de 3 para 1 durante a noite. Verificou-se ainda uma melhoria da polaquiúria e um aumento de cerca de 125% do volume em que ocorria a primeira contracção involuntária do detrusor.

Efeito dos vaniloides intra-vesicais

A capsaicina e o RTX causam uma supressão duradoura da actividade sensorial das fibras aferentes primárias tipo C, processo iniciado pela ligação aos receptores TRPV1, seguindo-se um influxo de cálcio para o neurónio sensitivo. Tudo isto gera potenciais de acção que levam à libertação de neuropeptídeos nos terminais nervosos periféricos, como a substância P (SP) e o CGRP (33). Na bexiga, estes efeitos agudos, percebidos como dor / ardência, são seguidos por um período longo em que ocorrem alterações marcadas nas fibras sensoriais da bexiga. Estas alterações incluem perda de imunoreactividade para os receptores TRPV1 (22,34) e P2X3 (35) e para neuropeptídeos como a SP e o CGRP (8). Por outro lado, peptídeos como a galanina que geralmente não são expressos pelos neurónios sensitivos da bexiga estão aumentados, possivelmente devido a uma maior expressão do gene *c-jun* (36). É possível que ocorra uma perda dos terminais sensitivos periféricos, embora em estudos ultraestruturais de bexigas de ratos 24 horas após a aplicação de RTX, não foi possível detectar degeneração de fibras nervosas (8).

As alterações descritas anteriormente lembram aquelas observadas após a privação do factor de crescimento neuronal (NGF). Sabe-se que na ausência deste factor neurotrófico, a sensibilidade das fibras sensitivas para os agonistas do TRPV1 está diminuída, a expressão do TRPV1 e da SP está reduzida, o *c-jun* está aumentado e a galanina aparece em maior quantidade. Eventualmente, se a ausência do NGF for prolongada pode ocorrer a morte neuronal. De facto, alguns estudos sugerem que a aplicação local de agonistas do TRPV1 diminui a quantidade de NGF nas fibras sensitivas (36,37). Uma redução do transporte retrógrado de NGF desde a periferia até aos gânglios das raízes dorsais ou uma diminuição da captação de NGF pelos terminais sensitivos periféricos podem ser os mecanismos possivelmente implicados (38). Esta captação que implica uma ligação prévia do NGF aos receptores tirosina cínase de alta afinidade (TrkA), pode no entanto não ser possível após a aplicação dos agonistas TRPV1, devido à degeneração dos terminais sensitivos periféricos onde

os receptores TrkA estão localizados. Qualquer que seja o mecanismo implicado, a ausência de NGF nas fibras sensitivas vesicais induzida pela aplicação intra-vesical de agonistas do TRPV1 pode contrariar os efeitos dos níveis elevados do NGF sobre a inervação sensitiva da bexiga. De facto, níveis elevados de NGF foram identificados em bexigas após lesão medular (39,40). O mesmo ocorre em bexigas de ratos e humanos, sujeitas a obstrução crónica (41). Uma vez que o NGF reduz o limiar de resposta das fibras-C vesicais e induz assim o aparecimento de hiperactividade do detrusor (42), a redução dos níveis deste factor neurotrófico na bexiga tem sido considerada como uma via a explorar com o intuito de interferir no reflexo miccional mediado pelas fibras C (43). Nos primeiros estudos em modelos animais espinalizados ou com obstrução infra-vesical foi possível demonstrar a diminuição da hiperactividade vesical pela inactivação do NGF (40,43). Se os estudos que sugerem que o aumento de NGF acompanha a hiperactividade vesical forem confirmados, então as indicações terapêuticas para a aplicação intra-vesical de agonistas do TRPV1 podem ser alargadas.

Segurança da aplicação intra-vesical dos agonistas do TRPV1

A dor supra-púbica é o efeito lateral mais frequentemente observado com a aplicação de capsaicina, nos doentes com sensibilidade vesical preservada. Esta dor inicia-se imediatamente após o início do tratamento e pode ser necessário recorrer a medicação analgésica ou ao esvaziamento vesical antes dos 30 minutos. O uso prévio de anestesia local com lidocaína pode ser útil, diminuindo o desconforto associado à instilação (11, 15). Além disso, pode ocorrer um agravamento transitório dos sintomas durante as primeiras duas semanas após instilação, que não deve ser interpretado como um insucesso do tratamento (11, 15). A possibilidade do aparecimento de episódios de disreflexia autonómica em doentes com lesões medulares altas completas deve ser sempre considerada com a instilação de capsaicina (12, 15).

Estes efeitos laterais não ocorrem com a instilação do RTX. Em doentes com lesões medulares previamente tratados com capsaicina, o desconforto causado com a instilação de RTX a 50 ou 100 nM foi apenas de 1/5 do causado com a instilação de capsaicina a 1mM (21) e exactamente igual ao causado pela instilação da solução-veículo (etanol a 10%) (23). Além disso, não foi registado nenhum caso de disreflexia autonómica (18,

21, 22, 23). Em doentes com formas não neurogénicas de hiperactividade vesical, com preservação da sensibilidade vesical, a instilação de RTX a 50 nM apenas desencadeou um desconforto mínimo, sem necessidade de medicação analgésica ou esvaziamento da solução (28, 31, 32).

O contacto do homem com a capsaicina e o RTX não se iniciou com a sua aplicação intra-vesical. A capsaicina é consumida diariamente na dieta de milhões de pessoas e várias alusões históricas referem que a *Euphorbia resinifera* (planta da qual é extraído o RTX) já foi usada com fins terapêuticos há muitos séculos, usada essencialmente como unguento analgésico (33). No entanto, a exposição da mucosa vesical aos vanilóides é um novo desafio e as suas consequências ainda não estão totalmente avaliadas. Para esclarecimento destas dúvidas, foram obtidas biópsias vesicais de doentes tratados previamente com capsaicina (44) ou RTX (45). Após observação por microscopia convencional e electrónica não se observaram alterações relevantes da mucosa.

Outras possíveis aplicações

A administração intra-vesical de capsaicina ou de RTX pode evitar a dor causada pela inflamação aguda da bexiga, como foi demonstrado pela supressão da expressão do gene c-fos na medula espinal (6,7). Dado este possível efeito analgésico dos vanilóides intra-vesicais, o seu uso em situações de inflamação crónica da bexiga pode ser uma possibilidade terapêutica a explorar. É importante referir que a dor inflamatória crónica é frequentemente desproporcional à intensidade dos estímulos e é mais resistente aos analgésicos que a dor aguda. A criação de um modelo animal de cistite crónica induzida pela ciclofosfamida permitiu a investigação experimental do efeito dos vanilóides intra-vesicais na dor inflamatória crónica (46). A instilação intra-vesical de solução de RTX a 100 nM nas bexigas inflamadas pela ciclofosfamida impediu o aumento de expressão espinal de c-fos induzido pela micção fisiológica (fig. 4) (46). Para além disso, a polaquiúria associada à inflamação vesical foi também suprimida. As aplicações terapêuticas potenciais destas observações permanecem ainda por definir. Maggi e colaboradores (47) no entanto, conseguiram demonstrar que a capsaicina intra-vesical podia reduzir a dor em doentes com hipersensibilidade vesical. Os outros estudos realizados com capsaicina (15, 48, 49) ou RTX (50,51) para avaliar esta questão, incluíram dois ensaios controlados com placebo, nos quais houve uma redução significativa da dor e da pola-

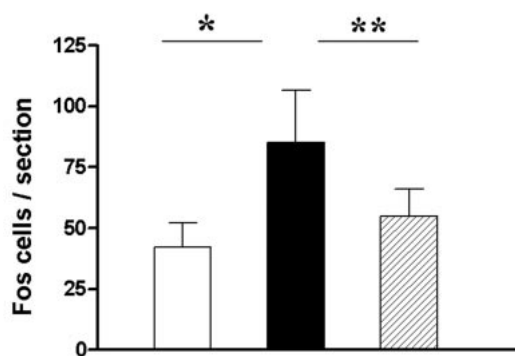


Figura 4: Número de células imunorreativas para o c-fos por secção de medula a nível de L6 em ratos controle (barra branca), inflamação com ciclofosfamida (barra preta) e ratos com inflamação por ciclofosfamida + RTX (barra tracejada). * $p < 0.05$. ** $p < 0.01$.

quiúria nos doentes do braço activo e não nos doentes do grupo placebo. Estes achados levam-nos a apoiar a ideia de que os agonistas do TRPV1 podem ser úteis no tratamento de patologias acompanhadas por dor vesical, nomeadamente a cistite intersticial.

Conclusões

A dessensibilização sensitiva da bexiga com agonistas dos receptores TRPV1 é uma terapêutica segura e a considerar, como alternativa ou como complemento das terapêuticas orais, em doentes com síndrome da bexiga hiperactiva de causa neurogénica ou não neurogénica, quando a medicação oral se revela insuficiente no controlo dos sintomas. Actualmente o agonista ideal do TRPV1 para usar na clínica é o RTX. Não é nocivo para a mucosa vesical e a sua instilação não provoca dor significativa. No entanto, é provável que no futuro outros agonistas apareçam e demonstrem melhor perfil que o RTX.

Os vários estudos experimentais e clínicos realizados com agonistas TRPV1 demonstraram definitivamente o papel das fibras aferentes sensíveis à capsaicina na fisiopatologia da bexiga hiperactiva. Deve ser lembrado que a dessensibilização das fibras C induzida pela aplicação intra-vesical da capsaicina ou do RTX é um fenómeno no qual as fibras C perdem as suas características neuroquímicas ou mesmo degeneram. Novas investigações com o intuito de identificarem quais os receptores das fibras C responsáveis pela sensação de preenchimento vesical ou imperiosidade são necessárias. Estes estudos poderão levar à descoberta de antagonistas desses receptores, com aplicabilidade clínica.

No momento actual os receptores mais óbvios a serem estudados são o TRPV1 e o P2X3, os quais apresentam grande co-expressão nas fibras C sensitivas (52). Os ratos com ausência de genes para estes receptores revelam volumes para contrações vesicais reflexas muito superiores aos ratos normais (53, 54). Para além disso, os indivíduos com hiperactividade do detrusor de causa neurogénica que receberam RTX intra-vesical revelaram uma capacidade vesical inversamente correlacionada com a densidade de fibras que expressam o TRPV1 e o P2X3 (22, 35).

Seguindo estas observações, um estudo recente (55) mostrou que a capsazepina, um antagonista específico do TRPV1, podia diminuir a hiperactividade vesical num modelo experimental de inflamação crónica da bexiga. Desta forma, é muito provável que num futuro próximo apareçam antagonistas do TRPV1 eficazes no controlo dos sintomas urinários de doentes com hiperactividade vesical.

Agradecimento

Este trabalho foi suportado pelo Governo Português através do projecto POCTI/FEDER32466/NSE/00 da Fundação Ciência e Tecnologia.

Referências

1. de Groat WC. A neurologic basis for the overactive bladder. *Urology* 1997; 50 (Suppl 6A): 36-52
2. Yokoyama O, Nagano K, Kawaguchi K, Ueki O, Mitsuo, O. The influence of prostatic urethral anesthesia in overactive detrusor in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1994; 151: 1554-6
3. Chai TC, Gray ML, Steers W. The incidence of a positive ice water test in bladder outlet obstructed patients: evidence for bladder neural plasticity. *J Urol* 1998; 160: 34-8
4. Smet PJ, Moore K.H, Jonavicius J.. Distribution and colocalization of calcitonin gene-related peptide tachykinins and vasoactive intestinal peptide in normal and idiopathic unstable human urinary bladder. *Lab Invest* 1997; 77: 37-49
5. Steers WD, de Groat WC.. Effect of bladder outlet obstruction on micturition reflex pathways in the rat. *J Urol* 1988; 140: 864-871
6. Cruz F, Avelino A, Coimbra A.. Desensitization follows excitation of bladder primary afferents by intravesical capsaicin, as shown by c-fos activation in the rat spinal cord. *Pain* 1996; 164: 553-7
7. Avelino A, Cruz F, Coimbra A.. Intravesical resiniferatoxin desensitizes rat bladder sensory fibres without causing intense noxious excitation. A c-fos study. *Eur. J. Pharmacol* 1999; 378: 17-22.
8. Avelino A, Cruz F. Peptide immunoreactivity and ultrastructure of rat urinary bladder nerve fibers after topical desensitization by capsaicin or resiniferatoxin. *Auton Neurosci* 2000; 86: 37-46
9. Chapple CR. Muscarinic receptor antagonists in the treatment of overactive bladder. *Urology* 2000; 55 (suppl 5A): 33-46
10. Fowler CJ, Jewkes D, McDonald WI, Lynn B, de Groat WC.. Intravesical capsaicin for neurogenic bladder dysfunction. *Lancet* 1992; 339: 1239.
11. Fowler CJ, Beck RO, Gerrard S, Betts CD, Fowler CG. Intravesical capsaicin for the treatment of detrusor hyperreflexia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 169-173.
12. Geirsson G, Fall M, Sullivan L.. Clinical and urodynamic effects of intravesical capsaicin treatment in patients with chronic traumatic spinal detrusor hyperreflexia. *J Urol* 1995; 154: 1825-29
13. Das A, Chancellor MB, Watanabe T, Sedor J, Rivas DA.. Intravesical capsaicin in neurogenic impaired patients with detrusor hyperreflexia. *J Spinal Cord Med* 1996; 19: 190-3.
14. Igawa Y, Komiya I, Nishizawa O, Ogawa A. Intravesical capsaicin inhibits autonomic dysreflexia in patients with spinal cord injury. *Neurourol Urodyn* 1996; 15: 374-5
15. 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
16. 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: 2087-2092.
17. de Séze M, Wiart L, Joseph PA, Dosque JP, Mazaux JM, Barat M.. Capsaicin and neurogenic detrusor hyperreflexia. A double blind placebo controlled study in 20 patients with spinal cord lesions. *Neurourol Urodyn* 1998; 17: 513-523
18. Cruz F, Guimarães M, Silva C, Reis M.. Suppression of bladder hyperreflexia by intravesical resiniferatoxin. *Lancet* 1997; 350: 640-1.
19. 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
20. Lazzeri M, Spinelli M, Beneforti P, Zanollo A, Turini D.. Intravesical resiniferatoxin for the treatment of detrusor hyperreflexia refractory to capsaicin in patients with chronic spinal cord diseases. *Scand J Urol Nephrol* 1998; 32: 331-4
21. 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: 444-452
22. 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.
23. Cruz F, Silva C, Ribeiro M, Avelino A.. The effect of intravesical resiniferatoxin in neurogenic forms of bladder overactivity. Preliminary results of a randomised placebo controlled clinical trial. *Neurourol Urodyn* 2002; 21: 426-7
 24. Park WH, Kim HG, Park BJ, Kim DY, Oh DJ, Lim YS, et al. Comparison of the effects of intravesical capsaicin and resiniferatoxin for treatment of detrusor hyperreflexia in patients with spinal cord injury. *Neurourol Urodyn* 1999; 18: 402
 25. Giannantoni A, Di Stasi SM, Stephen RL, Navarra P, Scivoletto G, Mearini E, et al. Intravesical capsaicin versus resiniferatoxin in patients with detrusor hyperreflexia: a prospective randomized study. *J Urol* 2002; 167: 1710-4.
 26. de Seze M, Wiart L, de Seze MP, Soyeur L, Dosque JP, Blajezewski S, et al. Intravesical capsaicin versus resiniferatoxin for the treatment of detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a double-blind, randomized, controlled study (2004) *J Urol* 2004; 171:251-5
 27. Peters TJ, Donovan JL, Kay H E, Abrams P, de la Rosette JJMCH, Porru D, et al. The International Continence Society "Benign Prostatic Hyperplasia" study: the bothersomeness of urinary symptoms. *J Urol* 1997; 157: 885-9.
 28. Dinis P, Silva J, Ribeiro MJ, Avelino A, Reis M, Cruz F. Bladder C-fiber desensitization induces a long-lasting improvement of BPH-associated storage LUTS. A pilot study. *Eur. Urol.* 2004; 46: 88-94
 29. Kuo H.. Effectiveness of intravesical resiniferatoxin for anticholinergic treatment refractory detrusor overactivity due to nonspinal cord lesions. *J Urol* 2003; 170: 835-9
 30. Debruyne FJM, Heesakkers JFPA.. Clinical and socioeconomic relevance of overactive bladder. *Urology* 2004; 63(3A): 42-4.
 31. 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.
 32. Palma P, Dambros M, Thiel M, Fraga R, Riccetto CLZ, Netto NR.. Resultados preliminares da resiniferatoxina no tratamento de pacientes com instabilidade detrusora. *Urocinamica Aplicada* 2003; 16: 261-7.
 33. Szallasi A, Blumberg PM.. Vanilloid (capsaicin) receptors and mechanisms. *Pharmacol Rev* 1999; 51: 159-211.
 34. Avelino A, Cruz C, Nagy I, Cruz F. Vanilloid receptor 1 expression in the rat urinary tract. *Neuroscience* 2002; 109: 787-98
 35. Brady C, Apostolidis AN, Yiangou Y, Baecker PA, Ford AP, Fowler CJ, et al. P2X3-immunoreactive nerve fibers in neurogenic detrusor overactivity and the effect of intravesical resiniferatoxin (RTX). *Eur Urol* 2003; (Suppl) 2: 93 (abstract).
 36. Avelino A, Cruz C, Cruz F. Nerve growth factor regulates galanin and c-jun overexpression occurring in dorsal root ganglion cells after intravesical resiniferatoxin application. *Brain Res* 2002; 951: 264-9.
 37. Miller MS, Buck SH, Sipes IG, Yamamura HI, Burks TF. Regulation of substance P by nerve growth factor: disruption by capsaicin. *Brain Res* 1982; 250: 193-6
 38. Taylor DCM, Pierau FK, Szolcsányi J.. Long lasting inhibition of horseradish peroxidase (HRP) transport in sensory nerves induced by capsaicin treatment of the receptive field. *Brain Res* 1984; 298: 45-9.
 39. Vizzard MA.. Changes in urinary bladder neurotrophic factor mRNA and NGF protein following urinary bladder dysfunction. *Exp Neurol* 2000; 161: 273-284
 40. Seki S, Sasaki K, Fraser MO, Igawa Y, Nishizawa O, Chancellor MB, et al. Immunoneutralization of nerve growth factor in lumbosacral spinal cord reduces bladder hyperreflexia in spinal cord injured rats. *J Urol* 2002; 168: 2269-2274.
 41. Steers WD, Kolbeck S, Creedon D, Tuttle JB.. Nerve growth factor in the urinary bladder of the adult regulates neuronal form and function. *J Clin Invest* 1991; 88: 1709-1715.
 42. Chuang YC, Fraser MO, Yu Y, Chancellor MB, de Groat WC, Yoshimura N.. The role of bladder afferent pathways in bladder hyperactivity induced by the intravesical administration of nerve growth factor. *J Urol* 2001; 165: 975-9.
 43. Steers W D, Creedon D J, Tuttle J B.. Immunity to nerve growth factor prevents afferent plasticity following urinary bladder hypertrophy. *J Urol* 1996; 155: 379-385.
 44. Dasgupta P, Chandiramani V, Parkinson MC, Beckett A, Fowler CJ.. Treating the human bladder with capsaicin: is it safe? *Eur Urol* 1998; 33: 28-31.
 45. Silva C, Avelino A, Souto-Moura C, Cruz F. A light and electron microscope histopathological study of the human bladder mucosa after intravesical resiniferatoxin application. *BJU Int* 2001; 88: 355-360.
 46. Dinis P, Charrua A, Avelino A, Cruz F. Intravesical resiniferatoxin decreases spinal c-fos expression and increases bladder volume to reflex micturition in rats with chronic inflamed urinary bladders. *BJU Int* 2004; 94: 153-7.
 47. Maggi CA, Barbanti G, Santicioli P, Beneforti P, Misuri D, Meli A, et al. Cystometric evidence that capsaicin-sensitive nerves modulate the afferent branch of micturition reflex in humans. *J Urol* 1989; 142: 150-4
 48. Barbanti G, Maggi CA, Beneforti P, Baroldi P, Turini D. Relief of pain following intravesical capsaicin in patients with hypersensitive disorders of the lower urinary tract. *BJU* 1993; 71: 686-91.
 49. Lazzeri M, Beneforti P, Benaim G, Maggi CA, Lecci A, Turini D. Intravesical capsaicin for treatment of severe bladder pain: a randomized placebo controlled study. *J Urol* 1996; 156: 947-52.
 50. 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.
 51. Lazzeri M, Spinelli M, Beneforti P, Malaguti S, Giardiello G, Turini D. Intravesical infusion of resiniferatoxin by a temporary in situ drug delivery system to treat interstitial cystitis: a pilot study. *Eur Urol* 2004; 45: 98-102.
 52. Guo A, Vulchanova L, Wang J, Li X, Elde R. Immunocytochemical localization of the vanilloid receptor 1 (VR1):

- relationship to neuropeptides, the P2X3 purinoreceptor and IB4 binding sites. *Eur J Neurosci* 1999; 11: 946-58.
53. Cockayne DA, Hamilton SG, Zhu QM, Dunn PM, Zhong Y, Novakovic S, et al. Urinary bladder hyporeflexia and reduced pain-related behaviour in P2X3-deficient mice. *Nature* 2000; 407: 1011-5.
54. Birder LA, Nakamura Y, Kiss S, Nealen ML, Barrick S, Kanai AJ, et al. Altered urinary bladder function in mice lacking the vanilloid receptor TRPV1. *Nature Neurosci* 2002; 5: 856-860.
55. Avelino A, Dinis P, Charrua A., Nagy I, Yacoob M, Cruz F. The endogenous TRPV1 ligand anandamide increases in the rat inflamed urinary bladder and may contribute to inflammatory pain. Abstract Viewer/Itinerary Planner. Washington DC: Society for Neuroscience 2003; Program 608.3. Abstract.