

Artigos de Revisão

Neurotoxina botulínica – Aplicações na Urologia – Revisão baseada na evidência

Miguel Lourenço*, Eduardo Carrasquinho*, Bruno Graça*, Júlio Fonseca**

* Interno do complementar

** Assistente Graduado de Urologia

Hospital Fernando Fonseca Serviço de Urologia (Director: Dr. Carrasquinho Gomes)

Resumo

A neurotoxina botulínica tem sido aplicada em múltiplas áreas da Medicina e Urologia com bons resultados.

Os autores fazem uma revisão dos estudos publicados com aplicação da neurotoxina botulínica em Urologia nas diversas patologias, aplicando os critérios do Centro de Oxford para a medicina baseada na evidência.

A aplicação da neurotoxina botulínica em Urologia encontra-se já bastante fundamentada com um grau de recomendação alto em grande número de patologias

Palavras-chave: Toxina Botulínica; Dissinergia vesico-esfinteriana; Detrusor Hiperreflexico; Hiperactividade idiopática.

Abstract

Botulinum toxin as been applied in several areas of medicine and Urology with good results.

The authors revised the literature of applications of Botulinum toxin in Urology with application of Oxford Center for Evidence-based Medicine criterions.

Botulinum toxin application as a good recommendation grade in several pathologies of Urology.

Keywords: Botulinum toxin; Detrusor-sphincter dyssynergia; Hyperreflexic bladder; Idiopathic hypercontractibility detrusor

Correspondência:

Miguel Lourenço
Hospital Fernando
Fonseca
IC 19 - 2700 AMADORA
Tel: 214 348 319
E-mail:
mcardosolourenco@
hotmail.com

Introdução

A neurotoxina botulínica foi aprovada pelo FDA em 1989 para uso em pacientes com estrabismo e blefaros-

pasmo. Desde então o seu uso tem-se estendido ao Torcicolo, à cosmética, as doenças hipersecretórias e outras com hiperactividade muscular. Na área urológica tem sido usado na hiperreflexia e na instabilidade do

detrusor, na Dissinergia vesico esfinteriana, urgência sensitiva, síndromes dolorosos crónicos e hiperplasia benigna da próstata.

Neste trabalho fazemos uma revisão dos estudos publicados com aplicação da neurotoxina botulínica em Urologia aplicando os critérios do Centro de Oxford para a medicina baseada na evidência (1).

Modo de acção

A toxina botulínica é uma neurotoxina produzida pela bactéria gram-positiva e anaeróbia *Clostridium botulinum*. Descoberta em 1897 pelo professor Pierre Emile van Ermengem of Ilezelles (2), é a toxina natural mais perigosa para o Homem. Foram isolados sete tipos de toxina: A,B,C1,D,E,F e G que variam conforme a proteína (não-hemaglutinina e hemaglutinina) que se encontra ligada à exotoxina (3). As únicas disponíveis para uso terapêutico são a A (Botox®, Dysport®) e B (Myobloc® e Neurobloc®). A toxina botulínica foi introduzida fundamentada na teoria que actuava ligando-se aos terminais colinérgicos periféricos inibindo temporariamente a libertação de acetilcolina pré-sináptica na junção neuromuscular produzindo a paralisia do detrusor (4). As diferentes toxinas desdobram diferentes partes do complexo proteico necessário à libertação da acetilcolina sendo que a neurotoxina A actua a nível da SNAP-25 (synaptosomal associated protein 25) (6). Contudo os estudos demonstraram que também são inibidos neurotransmissores envolvidos na via aferente como a substância P (5), o glutamato, a acetilcolina das terminações nervosas suburoteliais, o ATP e a expressão neuronal de TRPV1 (4).

A análise histológica mostra que a renovação das moléculas pré-sinápticas e o crescimento dos terminais nervosos leva a formação de uma sinapse funcional depois de 3 a 6 meses após a aplicação da neurotoxina (3).

Aplicação na Urologia

A neurotoxina usada na maioria dos estudos na Urologia foi a tipo A, nomeadamente o Botox®, devendo ser tido em conta a observação do FDA (Food and drugs administration) "*units of biological activity of botox cannot be compared with nor covered into units of any other botulinum toxin or any toxin assessed with any other specific assay method*". A neurotoxina A é mais potente e com maior tempo de acção que a neurotoxina B (7-9), esta última tem três estudos clínicos publicado em Urologia com bons resultados clínicos mas, com duração

mais curta do que quando usada a neurotoxina A (10-12). Noutras áreas existem resultados em doentes que eram seguidos em clínica de neurotoxina sendo a patologia predominante a distonia cervical e que falharam a terapêutica com o toxina tipo A sendo os resultados pouco favoráveis (13).

A dose aplicada tem uma grande variação entre os estudos, sendo que no caso do Botox® oscila entre as 100 U e as 300 U. Existe um estudo randomizado em que se comparou as doses (200 U vs. 300 U) no tratamento do detrusor hiperreflexico não tendo encontrado diferença nas doses estudadas (14).

O local de aplicação no detrusor tem fundamentalmente dois grupos de opinião: os que defendem a injeção concomitante no trígono por ser a região mais enervada e na uretra porque diminui o episódios de retenção (15); os que são contrários a esta aplicação pela possibilidade de refluxo ureteral (hipótese que nunca foi observada clinicamente). A neurotoxina pode ainda ser aplicada unicamente na uretra em algumas patologias, nomeadamente na Dissinergia vesico-esfinteriana e na hipocontractibilidade do detrusor.

Efeitos adversos e contra-indicações

A dose usada em Urologia é muito inferior a letal, sendo aplicada localmente pelo que a absorção sistémica é muito baixa, no entanto, existem dois casos descritos de fraqueza muscular generalizada em doentes com bexiga neurogénica.

Pode ocorrer retenção urinária numa frequência muito variável (0-50%) podendo estar relacionada com injeção no esfíncter estriado.

A utilização repetida pode induzir a formação de anticorpos neutralizantes em 5% dos doentes.

Tem como contra-indicações as doenças neuromusculares (Miastenia Gravis, Eaton-lambert e Esclerose lateral amiotrófica), grávidas, puérparas a amamentar e o uso concomitante com outros agentes que potenciam a fraqueza neuromuscular como os aminoglicosídeos.

Os doentes devem ser informados que a formula contem agentes derivados do sangue humano como a albumina (2,3).

Aplicações Uretrais

Dissinergia vesico-esfinteriana

Patologia cuja aplicação uretral da neurotoxina botulínica está mais divulgada e estudada, com trabalhos

Tabela 1 - Nível de evidência dos estudos publicados na dissinergia vesico esfinteriana

Patologia	Nível de evidência	Referências
Dissinergia vesico-esfinteriana	2/3/4	16/17-22/23,24

Tabela 2 - Nível de evidência dos estudos publicados na hipocontractibilidade do detrusor

Patologia	Nível de evidência	Referências
Hipocontractibilidade do detrusor	3/4	21/25

Tabela 3 - Nível de evidência dos estudos publicados na hiperreflexibilidade do detrusor

Patologia	Nível de evidência	Referências
Detrusor hiperreflexivo	1b/2/3/4	26/27/28-33/34,35

Tabela 4 - Nível de evidência dos estudos publicados na hiperactividade idiopática do detrusor

Patologia	Nível de evidência	Referências
Hiperactividade idiopática do detrusor	2/3	40/36-39

publicados desde 1988. Apesar da variabilidade de aplicação, dose usada e concepção dos estudos, os resultados são bastante positivos em todos eles com melhoria urodinâmica numa percentagem estatisticamente significativa de doentes, nomeadamente com uma redução do resíduo pós miccional e da pressão miccional máxima do detrusor (16-24) (Tabela 1).

Hipocontractibilidade do detrusor

Os estudos realizados demonstraram bons resultados, em doentes com hipocontractibilidade do detrusor a efectuar algaliação intermitente, com diminuição dos resíduos pós miccionais após a injeção de toxina A no esfíncter uretral e/ou a micção espontânea em 39 dos 45 doentes tratados (21,25) (Tabela 2).

Aplicações Vesicais

Detrusor hiperreflexo

Esta é a patologia em que existe mais experiência de aplicação de toxina botulínica em Urologia. Existem es-

tudos randomizados (26,27) e prospectivos com séries de grande número de doentes (28,30) (Tabela 3). Os resultados apresentam em todos eles um aumento da capacidade vesical e diminuição da pressão miccional, estatisticamente significativa, a curto prazo (27-35), mantendo-se o aumento da capacidade vesical na avaliação aos 6 meses (31). Os estudos utilizaram a neurotoxina tipo A (26-33) sendo que em dois casos foi usada a neurotoxina tipo B. Um estudo comparou a neurotoxina tipo A com a Resiniferatoxina (27).

Hiperactividade idiopática do detrusor

A neurotoxina botulínica tem nesta patologia resultados bastante encorajadores. A redução do número de episódios de urgência e incontinência e a melhoria sintomática é uniforme em todos os estudos (36-40) (Tabela 4). Os estudos que usaram a neurotoxina tipo B tiveram uma duração de resposta inferior aos que usaram a tipo A.

Dor pélvica crónica

Os estudos realizados neste síndrome são em número bastante limitado, não obstante, apresentam

Tabela 5 - Nível de evidência dos estudos publicados na dor pélvica crónica

Patologia	Nível de evidência	Referências
Dor pélvica crónica	3	41-44

Tabela 6 - Nível de evidência dos estudos publicados na hiperplasia benigna da próstata

Patologia	Nível de evidência	Referências
Hiperplasia benigna da próstata	3	45-47

Tabela 7 - Graus de recomendação

- A De acordo com estudos de nível 1
- B De acordo com estudos de nível 2 ou extrapolado de nível 1
- C De acordo com estudos de nível 4 ou extrapolado de nível 2 e 3
- D Nível 5 de evidência ou estudo inconclusivo de qualquer nível

Graus de recomendação adaptados do Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (May 2001)

resultados com melhoria dos scores sintomáticos e algícos. Os critérios de diagnóstico usados não foram uniformes em todos pelo que a interpretação dos resultados deve ter em conta essa condicionante (41-44) (Tabela 5).

Hiperplasia benigna da próstata

Os resultados apresentados demonstram uma redução do score sintomático, aumento do fluxo e redução do resíduo pós miccional (45-47) (Tabela 6). São séries com pequeno número de doentes e sem resultados comparativos com placebo ou outras terapêuticas já estabelecidas.

Tabela 8 - Grau de recomendação nas diferentes patologias

Patologia	Grau de recomendação
Dissinergia vesico-esfinteriana	B
Hipocontratibilidade do detrusor	C
Detrusor hiperreflexico	A
Hiperactividade idiopática do detrusor	B
Dor pélvica crónica	C
Hiperplasia benigna da próstata	C

Conclusão

A aplicação da neurotoxina botulínica em Urologia encontra-se já bastante fundamentada com um grau de recomendação alto em grande número de patologias (tabela 8). Não existem ainda consensos na forma de aplicação, dose e formulações que apresentam melhores resultados.

Bibliografia

1. Centre Manager, Centre for Evidence-Based Medicine, University of Oxford Department of Primary Health Care, Old Road Campus, Headington, Oxford.
http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp
2. Moore C, Rackley R, Goldman H.: Urologic applications of botox. *Curr Urol Rep.* 2005 Nov; 6 (6): 419-23. PMID: 16238914 [PubMed - in process]
3. Leippold T, Reitz A, Schurch B.: Botulinum toxin as a new therapy option for voiding disorders: current state of the art. *Eur Urol.* 2003 Aug; 44 (2): 165-74. Review. PMID: 12875934 [PubMed - indexed for Medline]
4. Apostolidis A, Dasgupta P, Fowler CJ.: Proposed mechanism for the efficacy of injected botulinum toxin in the treatment of human detrusor overactivity. *Eur Urol.* 2006 Apr; 49 (4): 644-50. Epub 2006 Jan 4. PMID: 16426734 [PubMed - in process]

5. Welch MJ, Purkiss JR, Foster KA.: Sensitivity of embryonic rat dorsal root ganglia neurons to Clostridium botulinum neurotoxins. *Toxicon*. 2000 Feb; 38 (2): 245-58. PMID: 10665805 [PubMed - indexed for Medline]
6. Schiavo G, Rossetto O, Tonello F, Montecucco C.: Intracellular targets and metalloprotease activity of tetanus and botulism neurotoxins. *Curr Top Microbiol Immunol*. 1995; 195: 257-74. Review. No abstract available. PMID: 8542757 [PubMed - indexed for Medline]
7. Brashear A, Lew MF, Dykstra DD, Comella CL, Factor SA, Rodnitzky RL, Trosch R, Singer C, Brin MF, Murray JJ, Wallace JD, Willmer-Hulme A, Koller M. :Safety and efficacy of NeuroBloc (botulinum toxin type B) in type A-responsive cervical dystonia. *Neurology*. 1999 Oct 22; 53 (7): 1439-46. PMID: 10534248 [PubMed - indexed for Medline]
8. Brin MF, Lew MF, Adler CH, Comella CL, Factor SA, Jankovic J, O'Brien C, Murray JJ, Wallace JD, Willmer-Hulme A, Koller M. :Safety and efficacy of NeuroBloc (botulinum toxin type B) in type A-resistant cervical dystonia. *Neurology*. 1999 Oct 22; 53 (7): 1431-8. PMID: 10534247 [PubMed - indexed for Medline]
9. Sloop RR, Cole BA, Escutin RO.: Human response to botulinum toxin injection: type B compared with type A. *Neurology*. 1997 Jul; 49 (1): 189-94. PMID: 9222189 [PubMed - indexed for Medline]
10. Ghei M, Nathan S, Maraj BH, Malone-Lee JG, Miller R.: A day case technique for administration of intradetrusor Botulinum toxin B under sedo-analgesia in neuropathic and non-neuropathic detrusor overactivity: Endoscopic Neurostabilisation (ENS). *Int Urol Nephrol*. 2005; 37 (3): 471-2. PMID: 16307321 [PubMed - indexed for Medline]
11. Ghei M, Maraj BH, Miller R, Nathan S, O'Sullivan C, Fowler CJ, Shah PJ, Malone-Lee J.: Effects of botulinum toxin B on refractory detrusor overactivity: a randomized, double-blind, placebo controlled, crossover trial. *J Urol*. 2005 Nov; 174 (5): 1873-7; discussion 1877. PMID: 16217327 [PubMed - indexed for Medline]
12. Dykstra D, Enriquez A, Valley M.: Treatment of overactive bladder with botulinum toxin type B: a pilot study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2003 Dec; 14 (6): 424-6. Epub 2003 Nov 25. PMID: 14677005 [PubMed - indexed for Medline]
13. Barnes MP, Best D, Kidd L, Roberts B, Stark S, Weeks P, Whitaker J.: The use of botulinum toxin type-B in the treatment of patients who have become unresponsive to botulinum toxin type-A — initial experiences. *Eur J Neurol*. 2005 Dec; 12 (12): 947-55. PMID: 16324088 [PubMed - indexed for Medline]
14. Schurch B, de Seze M, Denys P, Chartier-Kastler E, Haab F, Everaert K, Plante P, Perrouin-Verbe B, Kumar C, Fraczek S, Brin MF; Botox Detrusor Hyperreflexia Study Team.: 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 Jul; 174 (1): 196-200. PMID: 15947626 [PubMed - indexed for Medline]
15. Schulte-Baukloh H, Weiss C, Stolze T, Herholz J, Sturzebecher B, Miller K, Knispel HH.: Botulinum-A toxin detrusor and sphincter injection in treatment of overactive bladder syndrome: objective outcome and patient satisfaction. *Eur Urol*. 2005 Dec; 48 (6): 984-90; discussion 990. Epub 2005 Jul 18. PMID: 16126328 [PubMed - indexed for Medline]
16. Dykstra DD, Sidi AA.: Treatment of detrusor-sphincter dyssynergia with botulinum A toxin: a double-blind study. *Arch Phys Med Rehabil*. 1990 Jan; 71 (1): 24-6. PMID: 2297305 [PubMed - indexed for Medline]
17. Dykstra DD, Sidi AA, Scott AB, Pagel JM, Goldish GD.: Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. *J Urol*. 1988 May; 139 (5): 919-22. PMID: 3361663 [PubMed - indexed for Medline]
18. Schurch B, Hauri D, Rodic B, Curt A, Meyer M, Rossier AB.: Botulinum-A toxin as a treatment of detrusor-sphincter dyssynergia: a prospective study in 24 spinal cord injury patients. *J Urol*. 1996 Mar; 155 (3): 1023-9. PMID: 8583552 [PubMed - indexed for Medline]
19. de Seze M, Petit H, Gallien P, de Seze MP, Joseph PA, Mazaux JM, Barat M.: Botulinum a toxin and detrusor sphincter dyssynergia: a double-blind lidocaine-controlled study in 13 patients with spinal cord disease. *Eur Urol*. 2002 Jul; 42 (1): 56-62. PMID: 12121731 [PubMed - indexed for Medline]
20. Petit H, Wiart L, Gaujard E, Le Breton F, Ferriere JM, Lagueny A, Joseph PA, Barat M.: Botulinum A toxin treatment for detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord disease. *Spinal Cord*. 1998 Feb; 36 (2): 91-4. PMID: 9494997 [PubMed - indexed for Medline]
21. Kuo HC.: Botulinum A toxin urethral injection for the treatment of lower urinary tract dysfunction. *J Urol*. 2003 Nov; 170 (5): 1908-12. PMID: 14532805 [PubMed - indexed for Medline]
22. Phelan MW, Franks M, Somogyi GT, Yokoyama T, Fraser MO, Lavelle JP, Yoshimura N, Chancellor MB.: Botulinum toxin urethral sphincter injection to restore bladder emptying in men and women with voiding dysfunction. *J Urol*. 2001 Apr; 165 (4): 1107-10. PMID: 11257648 [PubMed - indexed for Medline]
23. Gallien P, Robineau S, Verin M, Le Bot MP, Nicolas B, Brissot R.: Treatment of detrusor sphincter dyssynergia by transperineal injection of botulinum toxin. *Arch Phys Med Rehabil*. 1998 Jun; 79 (6): 715-7. PMID: 9630155 [PubMed - indexed for Medline]
24. Mall V, Glocker FX, Frankenschmidt A, Gordjani N, Heinen F, Brandis M, Korinthenberg R.: Treatment of neuropathic bladder using botulinum toxin A in a 1-year-old child with myelomeningocele. *Pediatr Nephrol*. 2001 Dec; 16 (12): 1161-2. PMID: 11793122 [PubMed - indexed for Medline]
25. Smith CP, O'Leary M, Erickson J, Somogyi GT, Chancellor MB.: Botulinum toxin urethral sphincter injection resolves urinary retention after pubovaginal sling operation. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2002; 13 (1): 55-6. PMID: 11999210 [PubMed - indexed for Medline]
26. Schurch B, de Seze M, Denys P, Chartier-Kastler E, Haab F, Everaert K, Plante P, Perrouin-Verbe B, Kumar C, Fraczek S, Brin MF; Botox Detrusor Hyperreflexia Study Team.: 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 Jul; 174 (1): 196-200. PMID: 15947626 [PubMed - indexed for Medline]
27. 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 Jul; 172 (1): 240-3. PMID: 15201783 [PubMed - indexed for Medline]
 28. 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 May; 47 (5): 653-9. Epub 2005 Jan 15. PMID: 15826758 [PubMed - indexed for Medline]
 29. Reitz A, Stohrer M, Kramer G, Del Popolo G, Chartier-Kastler E, Pannek J, Burgdorfer H, Gocking K, Madersbacher H, Schumacher S, Richter R, von Tobel J, Schurch B.: 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 Apr; 45 (4): 510-5. PMID: 15041117 [PubMed - indexed for Medline]
 30. Klaphajone J, Kitisomprayoonkul W, Sriplakit S.: Botulinum toxin type A injections for treating neurogenic detrusor overactivity combined with low-compliance bladder in patients with spinal cord lesions. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005 Nov; 86 (11): 2114-8. PMID: 16271557 [PubMed - indexed for Medline]
 31. Schulte-Baukloh H, Michael T, Sturzebecher B, Knispel HH.: Botulinum-a toxin detrusor injection as a novel approach in the treatment of bladder spasticity in children with neurogenic bladder. *Eur Urol.* 2003 Jul; 44 (1): 139-43. PMID: 12814690 [PubMed - indexed for Medline]
 32. Riccabona M, Koen M, Schindler M, Goedele B, Pycha A, Lusuardi L, Bauer SB.: Botulinum-A toxin injection into the detrusor: a safe alternative in the treatment of children with myelomeningocele with detrusor hyperreflexia. *J Urol.* 2004 Feb; 171 (2 Pt 1): 845-8; discussion 848. PMID: 14713840 [PubMed - indexed for Medline]
 33. Schurch B, Stohrer M, Kramer G, Schmid DM, Gaul G, Hauri D.: Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol.* 2000 Sep; 164 (3 Pt 1): 692-7. PMID: 10953127 [PubMed - indexed for Medline]
 34. Pistolesi D, Selli C, Rossi B, Stampacchia G.: Botulinum toxin type B for type A resistant bladder spasticity. *J Urol.* 2004 Feb; 171 (2 Pt 1): 802-3. No abstract available. PMID: 14713821 [PubMed - indexed for Medline]
 35. Reitz A, Schurch B.: Botulinum toxin type B injection for management of type A resistant neurogenic detrusor overactivity. *J Urol.* 2004 Feb; 171 (2 Pt 1): 804; discussion 804-5. No abstract available. PMID: 14713822 [PubMed - indexed for Medline]
 36. Dykstra D, Enriquez A, Valley M.: Treatment of overactive bladder with botulinum toxin type B: a pilot study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2003 Dec; 14 (6): 424-6. Epub 2003 Nov 25. PMID: 14677005 [PubMed - indexed for Medline]
 37. Rapp DE, Lucioni A, Katz EE, O'Connor RC, Gerber GS, Bales GT.: Use of botulinum-A toxin for the treatment of refractory overactive bladder symptoms: an initial experience. *Urology.* 2004 Jun; 63 (6): 1071-5. PMID: 15183952 [PubMed - indexed for Medline]
 38. Schulte-Baukloh H, Weiss C, Stolze T, Herholz J, Sturzebecher B, Miller K, Knispel HH.: Botulinum-A toxin detrusor and sphincter injection in treatment of overactive bladder syndrome: objective outcome and patient satisfaction. *Eur Urol.* 2005 Dec; 48 (6): 984-90; discussion 990. Epub 2005 Jul 18. PMID: 16126328 [PubMed - indexed for Medline]
 39. Rajkumar GN, Small DR, Mustafa AW, Conn G.: A prospective study to evaluate the safety, tolerability, efficacy and durability of response of intravesical injection of botulinum toxin type A into detrusor muscle in patients with refractory idiopathic detrusor overactivity. *BJU Int.* 2005 Oct; 96 (6): 848-52. PMID: 16153215 [PubMed - indexed for Medline]
 40. Ghei M, Maraj BH, Miller R, Nathan S, O'Sullivan C, Fowler CJ, Shah PJ, Malone-Lee J.: Effects of botulinum toxin B on refractory detrusor overactivity: a randomized, double-blind, placebo controlled, crossover trial. *J Urol.* 2005 Nov; 174 (5): 1873-7; discussion 1877. PMID: 16217327 [PubMed - indexed for Medline]
 41. Giannantoni A, Costantini E, Di Stasi SM, Tascini MC, Bini V, Porena M.: Botulinum a toxin intravesical injections in the treatment of painful bladder syndrome: a pilot study. *Eur Urol.* 2006 Apr; 49 (4): 704-9. Epub 2006 Jan 4. PMID: 16417964 [PubMed - in process]
 42. Smith CP, Radziszewski P, Borkowski A, Somogyi GT, Boone TB, Chancellor MB.: Botulinum toxin a has antinociceptive effects in treating interstitial cystitis. *Urology.* 2004 Nov; 64 (5): 871-5; discussion 875. PMID: 15533466 [PubMed - indexed for Medline]
 43. Zermann D, Ishigooka M, Schubert J, Schmidt RA.: Perisphincteric injection of botulinum toxin type A. A treatment option for patients with chronic prostatic pain? *Eur Urol.* 2000 Oct; 38 (4): 393-9. PMID: 11025376 [PubMed - indexed for Medline]
 44. Jarvis SK, Abbott JA, Lenart MB, Steensma A, Vancaille TG.: Pilot study of botulinum toxin type A in the treatment of chronic pelvic pain associated with spasm of the levator ani muscles. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2004 Feb; 44 (1): 46-50. PMID: 15089868 [PubMed - indexed for Medline]
 45. Maria G, Brisinda G, Civello IM, Bentivoglio AR, Sganga G, Albanese A.: Relief by botulinum toxin of voiding dysfunction due to benign prostatic hyperplasia: results of a randomized, placebo-controlled study. *Urology.* 2003 Aug; 62 (2): 259-64; discussion 264-5. PMID: 12893330 [PubMed - indexed for Medline]
 46. Chuang YC, Tu CH, Huang CC, Lin HJ, Chiang PH, Yoshimura N, Chancellor MB.: Intraprostatic injection of botulinum toxin type- A relieves bladder outlet obstruction in human and induces prostate apoptosis in dogs. *BMC Urol.* 2006 Apr 18; 6 (1): 12 [Epub ahead of print] PMID: 16620393 [PubMed - as supplied by publisher]
 47. Chuang YC, Chiang PH, Huang CC, Yoshimura N, Chancellor MB.: Botulinum toxin type A improves benign prostatic hyperplasia symptoms in patients with small prostates. *Urology.* 2005 Oct; 66 (4): 775-9. PMID: 16230137 [PubMed - indexed for Medline]