

MARCELO THIEL

**RESINIFERATOXINA NO TRATAMENTO DA
INSTABILIDADE DO DETRUSOR REFROTÁRIA
AOS ANTICOLINÉRGICOS**

CAMPINAS

2002

MARCELO THIEL

**RESINIFERATOXINA NO TRATAMENTO DA
INSTABILIDADE DO DETRUSOR REFRACTÁRIA
AOS ANTICOLINÉRGICOS**

Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do título de Mestre em Cirurgia, área de Cirurgia.

ORIENTADOR: PROF. DR. PAULO CÉSAR RODRIGUES PALMA

CAMPINAS

2002

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

T346r Thiel, Marcelo
Resiniferatoxina no tratamento da instabilidade do detrusor refratária aos anticolinérgicos / Marcelo Thiel. Campinas, SP : [s.n.], 2002.

Orientador : Paulo César Rodrigues Palma
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

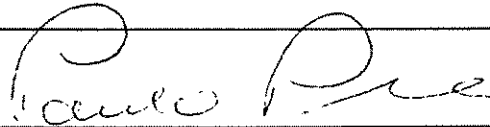
1. Receptores Nervosos. 2. Bexiga. 3. *Euphorbia. I. Paulo César Rodrigues Palma . II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

banca examinadora da Dissertação de Mestrado

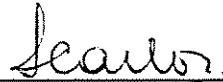
orientador: Prof. Dr. PAULO CÉSAR RODRIGUES PALMA

Membros:

1. Prof. Dr. Paulo César Rodrigues Palma



2. Prof. Dr. Luiz Carlos de Almeida Rocha



3. Prof. Dr. Cássio Luiz Zanettini Riccetto



Curso de Pós-Graduação em Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas.

Data: 30/10/2002

DEDICATÓRIA

...a minha esposa Rosane, que compreendeu meus momentos de ausência, incentivou a busca de meus objetivos e demonstrou todo seu amor ao deixar tudo para trás e ficar ao meu lado.

...aos meus pais, David e Iria, que me possibilitaram ser alguém e me apoiaram em todas as fases de minha vida, sempre com alegria, otimismo e principalmente com muito amor.

A eles, minha eterna gratidão.

AGRADECIMENTOS

A Deus, presente em cada passo.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Paulo César Rodrigues Palma, por ter me acolhido como fosse seu filho e por ter ajudado em todos os aspectos de minha vida. Será sempre um espelho em minha vida profissional e pessoal.

Ao Prof. Dr. Nelson Rodrigues Netto Júnior pela oportunidade de estar no programa de Pós-graduação em Cirurgia e por seu exemplo de liderança e dedicação na Urologia brasileira.

Ao Dr. Cássio Luís Zanettini Riccetto, por mostrar que sempre devemos estudar e melhorar tecnicamente, sem deixar de lado a família e os princípios aos quais nos propomos seguir. Um exemplo a ser seguido.

À Prof^ª. Dra. Viviane Hermann, por sua amizade e ensinamentos desde o início marcantes e por possibilitar o uso do aparelho de urodinâmica no CAISM.

A todos os professores da Pós-graduação do Departamento de Cirurgia da UNICAMP por transmitirem com entusiasmo os fundamentos da Arte de Ensinar.

A todos os professores e médicos da Urologia da UNICAMP por incentivarem o aperfeiçoamento profissional.

À Míriam Dambros, por ter me acolhido como um velho amigo e por ter me ensinado que ninguém jamais tirará um dos maiores bens que recebemos: o saber.

Ao amigo Benhur Potrick, homem de coração gigante, sorriso fácil e, sobretudo, um exemplo de luta.

Ao amigo Rogério de Fraga por ter me apoiado nos momentos importantes e assumir responsabilidades a mais para que eu pudesse concluir este trabalho.

Ao acadêmico Ricardo Myaoka, por ter demonstrado um censo crítico além do esperado, ajudando em todas as etapas deste trabalho e demonstrando uma responsabilidade incontestável.

Aos amigos residentes: Lucero, Jorge, Gustavo, Cláudio, Vitor e Mário pela amizade e companheirismo.

Ao Prof. Dr. Francisco Cruz, que apesar do breve encontro, norteou esta pesquisa.

Às secretárias Alice, Vera e Carla pelo auxílio prestado para conclusão deste trabalho.

À enfermeira Célia e auxiliar de enfermagem Cidinha que foram fundamentais na conclusão desta pesquisa.

Aos funcionários da Diretoria de Apoio Didático, Científico e Computacional da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, pelo auxílio na editoração e na preparação dos diapositivos.

A bexiga é o espelho da alma...

Provérbio chinês

SUMÁRIO

PÁG.

RESUMO	<i>xii</i>
.....	
ABSTRACT	<i>xiv</i>
.....	
1.	16
INTRODUÇÃO	
.....	
1.1. Resiniferatoxina: origem, aplicações e propriedades químicas.....	17
1.2. Mecanismo de ação da resiniferatoxina.....	19
1.3. Emprego da resiniferatoxina na hiperatividade vesical.....	21
1.4. Justificativa do estudo.....	26
2.	28
OBJETIVOS	
.....	
3.	30
ARTIGO	
.....	
4.	46
CONCLUSÕES	
.....	
5.	REFERÊNCIAS 48
BIBLIOGRÁFICAS	

6.

53

APÊNDICES.....

.....

LISTA DE ABREVIATURAS

α	Alfa
δ	Delta
cni	Contrações não inibidas
CGRP	Peptídeo gene-relacionado à calcitonina
ID	Instabilidade do detrusor
IL	Interleucina
IUE	Incontinência Urinária de Esforço
mM	milimolar
nM	nanomolar
SP	Substância P
VR1	Receptor vanilóide do tipo 1
Na	Sódio
Ca	Cálcio
NK2	Receptor de Neuroquininas 2
ml	mililitro

LISTA DE TABELAS

	<i>PÁG.</i>
Tabela 1: Influência da Resiniferatoxina na frequência miccional.....	17
Tabela 2: Influência da Resiniferatoxina na urgência miccional.....	39
Tabela 3: Influência da Resiniferatoxina na urgência-incontinência.....	41

LISTA DE FIGURAS

		<i>PÁG.</i>
Figura 1:	Inervação aferente normal (fibra A δ) e na transecção medular (fibra C).....	37
Figura 2:	Capacidade cistométrica máxima pré (A) e pós (B) instilação de resiniferatoxina.....	37
Figura 3:	Amplitude máxima das contrações involuntárias antes (A) e após instilação de resiniferatoxina.....	38



RESUMO

A resiniferatoxina é um potente agonista dos receptores vanilóides, encontrados nas fibras sensoriais do tipo C, com propriedades de dessensibilização a baixas doses. Acredita-se que parte dos mecanismos envolvidos na instabilidade detrusora esteja relacionada à essas fibras nervosas e, portanto, os sintomas irritativos decorrentes desta alteração poderiam ser controlados pela instilação intravesical de resiniferatoxina. O objetivo deste trabalho é verificar a eficácia da aplicação desta nova substância, no que se refere aos sintomas clínicos, e pesquisar as alterações urodinâmicas que possam ocorrer. Participaram do estudo 30 mulheres com idade mediana de 56 anos (intervalo entre 24 e 88 anos) com diagnóstico de instabilidade detrusora há mais de seis meses, cuja cistometria evidenciasse contrações involuntárias do detrusor e história de uso de anticolinérgicos durante pelo menos 40 dias, com nenhuma resposta ou efeitos colaterais intoleráveis. Uma solução de 50nM de resiniferatoxina foi preparada imediatamente antes de cada instilação para aplicação intravesical. Todas as pacientes foram questionadas quanto aos sintomas urinários, tanto antes como após 30 dias da aplicação da resiniferatoxina. A cistometria foi também realizada antes da instilação e 30 dias após. Os parâmetros cistométricos avaliados foram a capacidade cistométrica máxima, a amplitude máxima das contrações involuntárias e a presença de urgência ou perdas urinárias durante estas contrações. Houve melhora clínica em 30% das pacientes com urgência e 33% das pacientes com urge-incontinência. A média da capacidade cistométrica máxima antes da aplicação foi de 303.9 ± 78.9 e após foi de 341 ± 84.6 , não havendo diferença estatisticamente significativa. A média da amplitude máxima das contrações diminuiu significativamente de 47.86 ± 29.64 para 38.72 ± 30.77 ($p \leq 0.05$). A resiniferatoxina, na concentração de 50 nM, mostrou ser uma substância útil no tratamento da instabilidade detrusora em uma porcentagem pequena de pacientes submetidas à instilação intravesical, no que se refere à melhora clínica. No entanto, diminuiu significativamente a amplitude máxima das contrações involuntárias. Apresentou boa tolerabilidade e segurança, propiciando novas perspectivas para estudos em que doses maiores sejam empregadas.



ABSTRACT

Resiniferatoxin is a potent vanilloid receptor agonist found in type C sensorial fibers and has low dosage desensitization properties. Part of the mechanism involved in detrusor instability is believed to be related to these nerve fibers and therefore, the irritant symptoms resulting from this alteration may be controlled by intravesical resiniferatoxin instillation. The purpose of this study was to verify the efficacy of this new substance regarding clinical symptoms and the urodynamic alterations that may occur. This study was conducted on 30 women median age was 56 (ranging from 24 to 88), diagnostics of detrusor instability for over six months and a history of anticholinergic utilization for at least 40 days with no response or intolerable collateral effects. A 50nM resiniferatoxin solution was prepared just before each intravesical instillation. All the patients were questioned about urinary symptoms before the application of resiniferatoxin and again 30 days after application. Cystometry was also performed before instillation and again 30 days later. The cystometric parameters assessed were maximum cystometric capacity, maximum amplitude of involuntary contractions and the presence of urgency or urinary leakage during these contractions. A clinical improvement was observed in 30% of the patients with urgency and in 33% of the patients with urge-incontinence. The mean maximum cystometric capacity before instillation was 303.9 ± 78.9 and after instillation was 341 ± 84.6 , presenting no significant statistical difference. The mean maximum amplitude of the contractions diminished significantly from 47.86 ± 29.64 to 38.72 ± 30.77 ($p \leq 0.05$). Resiniferatoxin proved to be useful in the treatment of detrusor instability in a small percentage of patients in relation to clinical improvement after intravesical instillation. Nevertheless, it brought about a significant reduction in the maximum amplitude of the involuntary contractions.

1- INTRODUÇÃO

1.1. RESINIFERATOXINA: ORIGEM, APLICAÇÕES E PROPRIEDADES QUÍMICAS

Estudos eletrofisiológicos em gatos e ratos mostraram a presença de dois caminhos reflexos que controlam a micção: o supraespinal e o espinal. Pequenas fibras aferentes mielinizadas ($A\delta$) passam por um centro na ponte e formam uma alça aferente de reflexo miccional (espinobulboespinal). Em adição a este reflexo dominante, outro foi detectado em animais normais, o qual consiste de longa resposta latente mediado por fibras C (DE GROAT, KAWATANI, HISAMITSU, 1990). Em animais com transecção da medula, esta via de micção consiste principalmente de fibras C não mielinizadas responsáveis pelo arco reflexo (Figura 1). Estas fibras estão presentes na bexiga em diversas espécies de animais (MAGGI, MELI, 1998).

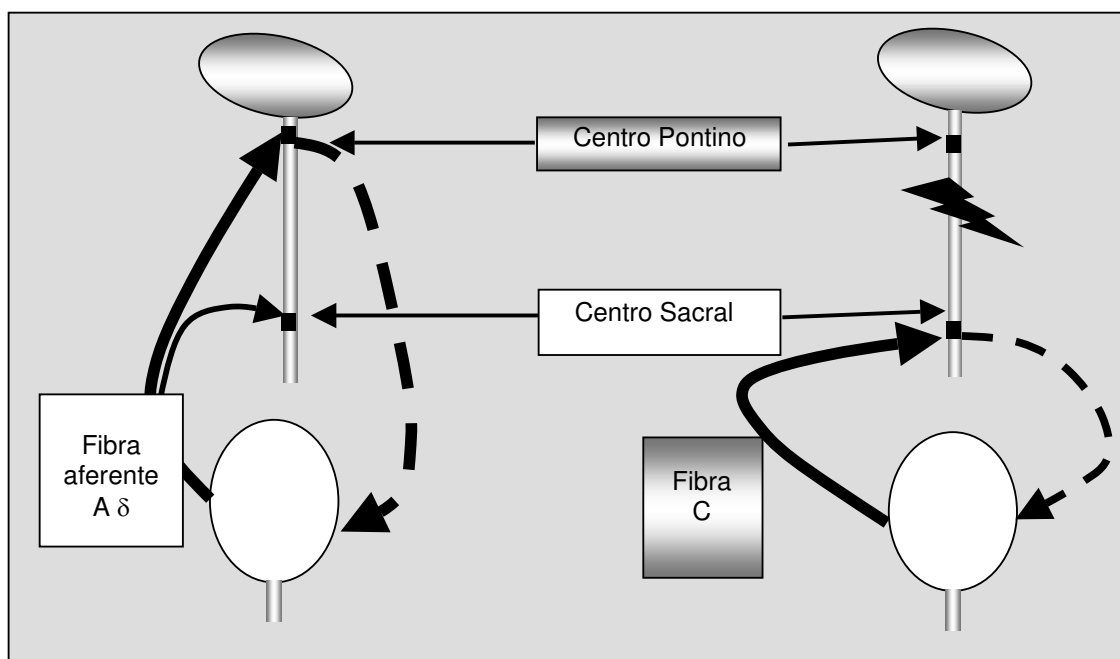


Figura 1: Inervação aferente normal (fibra $A\delta$) e na transecção medular (fibra C)

Este trabalho abre caminho para aplicação clínica das drogas designadas para alterar a função das fibras aferentes do tipo C, então abolindo este arco reflexo espinhal. Uma destas substâncias é a capsaicina, um ingrediente ativo da pimenta do reino. Antes do seu uso culinário, os Incas a usavam com fins medicinais em uma solução tópica para diminuir a dor de dente. Os Incas também queimavam pimenta do reino e a usavam para combater os Espanhóis, conseguindo cegá-los temporariamente. Nos dias atuais existem “sprays” contendo capsaicina que são usados para defesa pessoal. Outra substância é a resiniferatoxina, ingrediente ativo do *euphorbium* que é o látex do cacto *Euphorbia resinifera*. A planta é nativa das montanhas do Marrocos, onde é usada para amolecer couro e como pó de espirro, também empregado em defesa pessoal. Em 1975, a resiniferatoxina foi isolada e em 1989 foi reconhecida como um ultrapotente análogo da capsaicina. Quimicamente, a resiniferatoxina é um éster forbol (APPENDINO, SZALLASI, 1997), pertencente ao grupo homovanil (um elemento estrutural importante para atividade biológica). Os compostos pertencentes a este grupo são melhor chamados de vanilóides.

Foi observado que a administração sistêmica de capsaicina bloqueia o reflexo da micção em gatos com medula seccionada, por inicialmente estimular as fibras C e posteriormente dessensibilizá-las (HOLZER, 1998). O uso desta substância parece ser seguro, mas a dor associada à administração intravesical limita suas indicações.

A resiniferatoxina é 100 a 10000 vezes mais potente que a capsaicina e, por isso, seus efeitos colaterais são menores. As correntes de despolarização nervosa induzidas pela capsaicina são rápidas no início e breves na duração. Com a resiniferatoxina, a indução destas correntes é lenta, no entanto, com uma duração mais prolongada. Isto ocorre porque a resiniferatoxina tem peso molecular maior do que a capsaicina e é mais lipofílica, o que torna a sua penetração na mucosa vesical muito mais lenta. A capsaicina se liga aos receptores rapidamente, o que faz abrir os canais ligados a estes receptores quase que simultaneamente; ao passo que a resiniferatoxina ocupa os receptores gradualmente. Diferentes subclasses de receptores vanilóides talvez reconheçam a resiniferatoxina e a capsaicina, mas há

evidência de apenas um único receptor vanilóide denominado VR1 (CATERINA *et al.*, 1999). A resiniferatoxina em solução alcoólica parece ser segura para a aplicação tópica intravesical e não modifica a morfologia da mucosa vesical, como a quantidade de glicosaminoglicanos. Um acompanhamento maior destes pacientes, entretanto, é necessário para investigar seus efeitos colaterais (CRUZ *et al.*, 1997).

1.2. MECANISMO DE AÇÃO DA RESINIFERATOXINA

Em gatos normais, o reflexo miccional normal é iniciado por uma fibra mielinizada do tipo A δ (fibra aferente) que se conecta ao tronco cerebral rostral e a uma área usualmente conhecida como centro pontino da micção, responsável pela coordenação entre as contrações vesicais e o relaxamento do esfíncter externo. A estimulação elétrica das fibras aferentes não mielinizadas do tipo C produz poucas contrações vesicais, não coordenadas com o relaxamento do esfíncter externo (de GROAT, 1997). A exata taxa de fibras C que medeiam o reflexo da micção em gatos normais é incerto. Entretanto, em animais com lesão medular, o reflexo das fibras C fica facilitado e o reflexo mediado por fibras A δ é completamente abolido (DE GROAT, 1997).

A capsaicina e a resiniferatoxina, ao se ligarem a receptores VR1 das fibras C, disparam um fluxo maciço de íons dentro do neurônio o que constitui a base molecular dos eventos subsequentes (BEVAN, DOCHERTY, 1993). A primeira consequência da ligação com os receptores vanilóides é a excitação neuronal devido à liberação de neuropeptídeos como a substância P (SP), peptídeo gene-relacionado à calcitonina (CGRP) e interleucina (IL). A liberação destes neuropeptídeos gera respostas nos vasos sanguíneos, mastócitos e linfócitos, levando à inflamação neurogênica e reações alérgicas de hipersensibilidade (SZALLASI, BLUMBERG, 1995), percebidas como sensação de queimação e dor. Este fenômeno ocorre em segundos e consiste em uma despolarização e geração de um potencial de ação. Este estágio inicial é agora admitido ser largamente dependente do influxo de sódio (Na). A excitação neuronal é seguida por uma temporária dessensibilização,

durante a qual a excitabilidade dos receptores sensoriais ao estímulo natural é diminuída. A dessensibilização mostrou ser dependente dos íons Cálcio (Ca). A ausência de cálcio extracelular ou a presença de bloqueadores de canais de cálcio impedindo seu influxo não leva à dessensibilização (CATERINA *et al.*, 1997; BEVAN, DOCHERTY, 1993). O aumento do Ca intracelular bloqueia a condutância da voltagem sensível ao cálcio e, por ativar a enzima calcineurina, diminui alguns neuropeptídeos como SP e CGRP (BEVAN, DOCHERTY, 1993). Eventualmente, o acúmulo intracelular de Na e Ca pode desestruturar os caminhos metabólicos críticos e induzir mudanças osmóticas que podem causar destruição celular irreversível.

A dessensibilização provocada pelos vanilóides oferece vantagens adicionais sobre as drogas antimuscarínicas comumente usadas em doses usualmente efetivas para o controle das cni. Os anticolinérgicos são efetivos no controle das cni, porém, inibem a secreção salivar, a motilidade intestinal, assim como bloqueiam a acomodação visual e causam taquicardia e hipotensão ortostática. Isto acontece porque os antagonistas dos receptores muscarínicos não exibem seletividade para os receptores M3, subtipo que medeia a contração detrusora. Os anticolinérgicos também se ligam aos receptores M1 e M2 presentes no organismo (ANDERSSON, 1997). Os antagonistas dos receptores muscarínicos, independente de sua seletividade, inibem a contração do detrusor dependente da acetilcolina, mas não previnem as contrações não-adrenérgicas não-colinérgicas, que podem ocorrer em alguns modelos animais (BURNSTOCK, 1986). Alguns pacientes tornam-se refratários aos antagonistas dos receptores muscarínicos devido ao aumento da densidade destes receptores (LEVIN *et al.*, 1989). Finalmente, deve ser lembrado que o bloqueio de estímulos sensoriais na bexiga, obtido pela denervação do órgão (MARK, WEBSTER, 1996) ou secção das raízes dorsais sacrais (ZINNER, 1993), tem sido usado em pacientes com formas severas de hiperreflexia e ID. Entretanto, algumas abordagens interrompem fibras vesicais aferentes do tipo C e A δ , com conseqüente supressão irreversível da micção voluntária. Em contraste, a dessensibilização vesical é menos agressiva, porque a

afinidade dos vanilóides pelas fibras C apenas suprime o reflexo miccional iniciado nestas fibras aferentes.

A dessensibilização decresce a freqüência urinária na maioria dos pacientes com micção espontânea e atenua a sensação de urgência (GEIRSSON, FALL, SULLIVAN, 1995). Episódios de incontinência tornam-se raros em um considerável número de pacientes e a continência completa pode ser transitoriamente alcançada (FOWLER *et al.*, 1994).

Alguns pacientes com severa hiperreflexia, que esvaziam a bexiga com cateterismo, tornaram-se secos durante os intervalos. Os melhores resultados clínicos foram verificados em pacientes com lesão incompleta da medula espinhal causadas por trauma, doenças infecciosas ou esclerose múltipla. Nestes pacientes a taxa de sucesso variou de 70% a 90%.

Mesmo aceito que a capsaicina e resiniferatoxina se liguem aos receptores vanilóides dos nervos aferentes, a localização exata destes nervos não foi ainda estabelecida. SZALLASI *et al.* (1993), que estudaram a resiniferatoxina para identificar sítios específicos de ligação, descobriram que a densidade dos receptores vanilóides foi 1.7 vezes maior no colo do que na cúpula vesical. Ressecção do nervo pélvico resulta em um decréscimo substancial dos sítios de ligação da resiniferatoxina, sugerindo que esses sítios estejam localizados principalmente nos nervos terminais. A extensão de penetração da capsaicina e resiniferatoxina pelo urotélio é desconhecida, mas é razoável assumir que os nervos terminais dentro ou imediatamente abaixo do urotélio podem ser afetados por estas drogas. A perda de receptores vanilóides produzida pela resiniferatoxina é reversível. Com isso, os nervos afetados podem sofrer nova exposição à droga. A dessensibilização pela capsaicina e resiniferatoxina é um fenômeno completo, dependente, por exemplo, da concentração da droga, do tempo de exposição e da temperatura. Em adição à taquifilaxia dos receptores vanilóides, outros mecanismos podem estar envolvidos, como: bloqueio dos transmissores liberados pela inativação dos canais de cálcio voltagem sensitivos, inibição da condutância axonal e transporte intraaxonal, neste último caso, levando a depleção de neuropeptídeos dos nervos terminais.

1.3. EMPREGO DA RESINIFERATOXINA NA HIPERATIVIDADE VESICAL

LAZZERI, BENEFORTI, TURINI (1997), usando 10nM de resiniferatoxina por via intravesical, relataram um aumento da capacidade vesical em 50% dos pacientes com hiperreflexia do detrusor. Segundo os autores, a resiniferatoxina não produziu dor ou sensação de queimação de alta intensidade como ocorre quando se utiliza a capsaicina.

Mesmo com a redução da dor quando é usada a resiniferatoxina, uma concentração de 50nM ou 100nM desta substância ainda é irritante para as fibras sensoriais vesicais. Isto é mostrado na avaliação urodinâmica por uma forte contração fásica disparada no período inicial de instilação que mimetiza a aplicação da capsaicina. Segundo o relato de SILVA, MARIE-EDITE RIO, CRUZ (2000), a hiperatividade do detrusor que ocorre durante instilação da capsaicina ou de resiniferatoxina pode envolver estimulação dos receptores de neuroquininas (NK2) da parede vesical por neuropeptídeos liberados nas terminações nervosas. Supondo que a excitação de NK2 é a única explicação para a dor, permanece inexplicado porque uma taxa similar de neuropeptídeos liberados induz dor de forte intensidade apenas nos casos em que se usa a capsaicina, e não de resiniferatoxina. Este último vanilóide pode agir como irritante apenas em certos subtipos de fibras C. De acordo com estudos fisiológicos, cerca de 70% das fibras sensoriais do tipo C tem um baixo limiar para provocarem resposta quando excitadas e geram aumento leve da pressão intravesical, o que indica uma preferência pelo controle miccional. Os 30% restantes são fibras de alto limiar que respondem quando excitadas com altas pressões intravesicais. Estas fibras, usualmente, são da classe nociceptiva. A resiniferatoxina, em concentrações baixas, é suficiente para excitar as fibras de baixo limiar e induzem à cni, mas são insuficientes para irritar as fibras C de alto limiar que são responsáveis pela dor (SENGUPTA, GEBHART, 1995).

A análise da expressão do gene c-fos, presente na medula do rato após estimulação nociceptiva mostrou pelo número de neurônios sensoriais imunoreativos para a proteína Fos, permite uma avaliação quantitativa do estímulo recebido ao longo da medula pelas fibras não mielinizadas do tipo C (HUNT, PINI, EVAN, 1987). O declínio do estímulo sensorial seguido da dessensibilização com o uso da capsaicina intravesical foi previamente estudado quantitativamente pelo decréscimo do número de células Fos imunorreativas subsequentes ao estímulo nociceptivo. Estas células Fos imunorreativas contêm o gene c-fos que expressa o estímulo nociceptivo recebido na medula (CRUZ, AVELINO, COIMBRA, 1996). Uma solução de 10nM de resiniferatoxina, que atenua o comportamento nociceptivo durante uma semana no rato e reduz a expressão do c-fos em 50% dos controles, produz uma melhora clínica não maior que duas semanas (LAZZERI, BENEFORTI, TURINI, 1997). Similarmente, a dessensibilização provocada por 100nM foi completa no rato, como comprovado pela redução da expressão do gene c-fos e com uma manutenção da melhora por mais de seis meses em pacientes com hiperreflexia (CRUZ *et al.*, 1997).

SILVA, MARIE EDITE RIO, CRUZ (2000) verificaram que a dessensibilização dura por alguns meses, reduzindo a frequência e duração dos episódios de incontinência urinária e marcadamente aumentando a capacidade vesical como descrito anteriormente. Este efeito pode durar até um ano. Estes autores empregaram a resiniferatoxina em 14 pacientes com hiperatividade vesical (9 homens e 4 mulheres). O tratamento consistiu de uma única dose de 50 a 100 nM de resiniferatoxina em uma solução de 10% de álcool em solução salina (totalizando 100ml) . Esta mistura foi deixada no interior da bexiga durante 30 minutos. Todos os pacientes foram seguidos 14, 30, 60 e 90 dias depois do emprego da resiniferatoxina. Nestes dias os doentes foram clinicamente reavaliados através do diário miccional e da cistometria. Depois deste período inicial, o seguimento foi a cada três meses. Em geral, foi observado um rápido aumento da pressão do detrusor seguido por uma série de contrações fásicas ocorridas dentro de poucos minutos depois da infusão de resiniferatoxina, embora

gradualmente tornaram-se mais espaçadas quando próximo do fim da avaliação urodinâmica. Além disso, pacientes com inervação vesical sensitiva preservada sentiram dor ou sensação de queimação no abdômen menor nos minutos finais da administração da resiniferatoxina. A maioria dos pacientes classificou o desconforto abaixo do escore 3 de uma escala visual analógica. A instilação intravesical de resiniferatoxina não causou hematúria ou outro efeito colateral conhecido. Alguns sintomas urinários do trato inferior ocorreram, mas foram controlados depois de apropriada antibioticoterapia. A instilação de resiniferatoxina trouxe melhora clínica em 11 pacientes, fosse pelo decréscimo da frequência urinária ou pela redução da severidade da incontinência urinária. Os efeitos de 50 ou 100nM foram muito similares e os resultados de ambos os tratamentos foram apresentados juntos. A frequência urinária de nove pacientes que urinavam pela uretra era de 14 ± 6.4 vezes. A resiniferatoxina decresceu esta frequência sem evocar nenhum período de piora dos sintomas. No dia 14, a média de frequência urinária foi 9.7 ± 4.1 vezes e não mudou significativamente depois de 90 dias na qual a frequência foi de 13 ± 3.2 vezes. O número de episódios diários de incontinência urinária que ocorria em 12 pacientes foi reduzido em 4 deles e suprimido durante longo período em 5 casos. Em oito pacientes com mais de um episódio de incontinência por dia, o número de perdas decresceu de 3.6 para 2 depois de 14 dias e 1.5 depois de 90 dias. A média da capacidade cistométrica máxima dos 14 pacientes era de 182 ± 119.8 ml, aumentando para 276 ± 172.9 ml no dia 14 e alcançando altos valores no dia 90 (330 ± 201.6 ml). O valor médio do volume vesical para acontecer a primeira contração aumentou de 134.2 ± 83 ml para 186.4 ± 112.6 ml no dia 14 e permaneceu acima nos níveis pré-tratamento após 90 dias da instilação. A pressão máxima do detrusor em 14 pacientes foi 79.8 ± 41.4 e não diminuiu após a aplicação de resiniferatoxina. Três pacientes não alcançaram nenhuma melhora. Dois destes 3 pacientes tinham tratamento prévio com capsaicina com 1mM, também sem sucesso. A melhora clínica ocorreu objetivamente em 11 pacientes que responderam favoravelmente à resiniferatoxina durante os primeiros 90 dias. Deste total, em sete doentes o efeito clínico durou 12 meses ou mais. Neste grupo a média da capacidade vesical foi de 151.7 ± 122.5 ml,

aumentando para 341.7 ± 187.5 ml em 3 meses e alcançando um máximo de 360.5 ± 163.6 ml em 6 meses. Em doze meses a capacidade vesical era de 262.4 ± 111.7 . Apenas 4 pacientes tinham micção espontânea. A frequência urinária decresceu de 14.5 ± 9.1 para 9.2 ± 3.8 depois de 90 dias e continuou abaixo dos valores iniciais depois de 12 meses.

Esse estudo mostrou que administração de resiniferatoxina decresceu a frequência urinária e incontinência em pacientes com hiperreflexia do detrusor de origem espinhal. A melhora clínica foi acompanhada por um aumento da capacidade vesical e do volume para ocorrer a primeira contração involuntária. Estes resultados persistiram por 6 a 12 meses na maioria dos pacientes e poderiam ser estendidos por um período similar nas reinstalações. De fato, o decréscimo na frequência miccional, assim como o decréscimo ou completa supressão da incontinência urinária com aumento da capacidade vesical, foram os mesmos achados encontrados em 80% dos pacientes com hiperreflexia do detrusor seguidos do tratamento com capsaicina. A única diferença entre a capsaicina e a resiniferatoxina é que a pressão máxima do detrusor abaixou com a capsaicina, o que não ocorreu com a resiniferatoxina. Durante a aplicação intravesical, sintomas como dor ou sensação de queimação no abdômen inferior foram as únicas sensações relatadas pelos pacientes. A frequência miccional não alterou e não houve piora dos sintomas urinários. É contrastante a dor intensa provocada pela capsaicina, além das queixas de queimação que esta última provoca. Há também o risco de vida associado a possíveis episódios de disreflexia autonômica em pacientes com transecção completa da medula em níveis torácicos altos ou em nível cervical. A capsaicina tipicamente exacerba a frequência urinária, urgência e urge-incontinência durante as primeiras duas semanas depois do tratamento. Esta possibilidade de dessensibilização sensorial com o uso de concentrações baixas de resiniferatoxina diminui os sintomas irritativos agudos que podem ser evocados.

CRUZ et al. (1997) também estudaram a aplicação de resiniferatoxina em 14 mulheres com incontinência por hiperreflexia detrusora. Ardência ou desconforto moderado foram os únicos sintomas vesicais, relatados apenas por um

pequeno número de pacientes durante os primeiros minutos de tratamento com resiniferatoxina, a despeito das contrações vesicais que regularmente ocorrem durante a instilação. A continência completa ocorreu em 5 pacientes e uma melhora significativa em outras 4. Em um período de 3 meses a frequência decresceu de 12 ± 7 para 9 ± 4 vezes por dia naqueles com micção espontânea. A capacidade cistométrica máxima aumentou de 158 ± 84 ml para 368 ± 200 ml.

O primeiro estudo na relação dose/resposta foi apresentado por RIVAS, SHENOT, STULIGLOWA (1999). Neste estudo controlado, duplo cego, doses escalonadas de 0.005; 0.025; 0,05 e 0,1 μ M resultaram em um aumento na capacidade cistométrica de respectivamente 31%, 42%, 136% e 150%. Alguns pacientes tiveram aumento da capacidade cistométrica de até 500%. Os melhores resultados esperados estão na concentração de 0,5 ou 1 μ M. LAZZERI, BENEFORTI, TURINI (1997) provaram que a dose de 10nM de resiniferatoxina alivia os sintomas miccionais por apenas duas semanas. A dose deve ser de 50 nM e não adianta ser muito alta (AVELINO, CRUZ E COIMBRA, 1999).

CRAFT, COHEN, PORRECA (1995) testaram a hipótese de que a exposição intermitente (semanal) com uma baixa dose de resiniferatoxina talvez mantenha ou estenda o período de dessensibilização produzido por exposição inicial. Pingava-se resiniferatoxina no olho do rato e contava-se as piscadas num período de dois minutos. Neste estudo, a exposição seguida a várias doses de resiniferatoxina não alterou significativamente a dessensibilização produzida pela exposição inicial, tanto para baixas como para altas doses, sugerindo que o tratamento intermitente pode não ser benéfico para manter ou exceder o período de dessensibilização produzido por exposição inicial. Embora outros estudos tenham mostrado previamente que múltiplas exposições à resiniferatoxina ou capsaicina aumentem a magnitude e duração da dessensibilização em bexigas de ratos (CRAFT et al., 1993), isto pode ser verdadeiro apenas quando exposições múltiplas ocorrem dentro de um período curto de tempo. É possível que o tratamento com 10nM em intervalos curtos de 1 semana poderia aumentar significativamente a dessensibilização produzida por exposição inicial. Em

contraste, o emprego de uma única dose alta da droga uma vez a cada alguns meses é factível e efetivo.

LAZZERI, BENEFORTI, TURINI (1997) demonstraram que a resiniferatoxina em indivíduos com cistograma normal não produz mudanças funcionais significativas. Esses autores fizeram um estudo em 8 pacientes, relatando não haver decréscimo do volume requerido para evocar o primeiro desejo e nenhuma sensação de queimação, dor suprapúbica ou uretral durante a infusão de resiniferatoxina. Cinco de 7 pacientes tiveram mudanças significantes na cistometria realizada 15 minutos depois do final da resiniferatoxina tópica. A capacidade cistométrica aumentou de 175.28 ± 36.05 para 280.85 ± 93.33 ml imediatamente após o tratamento. Quatro semanas depois da instilação da resiniferatoxina, a capacidade cistométrica permaneceu significativamente aumentada apenas em 2 pacientes que sofriam de esclerose múltipla, mas a média não aumentou significativamente (de $175,28 \pm 36.05$ ml para 216.71 ± 86.91 ml). Modificações não significativas da pressão vesical foram relatadas (de 69.28 ± 21.08 cmH₂O para 61.57 ± 22.26 cmH₂O, 15 minutos depois da aplicação e 65.43 ± 17.24 cmH₂O, 4 semanas após).

1.4. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

As pacientes com instabilidade detrusora refratária ao tratamento com anticolinérgicos representam um grupo com opções terapêuticas pouco eficazes e com resultados fugazes. Até o momento, poucas substâncias para uso oral ou intravesical demonstraram ser capazes de melhorar a qualidade de vida (freqüentemente comprometida pela doença que, por sua vez, possui um comportamento crônico) e os padrões urodinâmicos deste grupo.

A resiniferatoxina vem sendo estudada há pouco tempo. Entretanto, os estudos clínicos mostram-se altamente satisfatórios nos casos de hiperreflexia do detrusor com tempo de resposta longo desta substância, necessitando apenas uma única aplicação.

O presente estudo pretende verificar a eficácia da resiniferatoxina nos casos de instabilidade do detrusor refratária.



2. OBJETIVOS

1. Determinar a resposta clínica à aplicação intravesical de 50 nM de resiniferatoxina em pacientes com instabilidade do detrusor refratária;
2. Verificar as alterações cistométricas na avaliação urodinâmica deste grupo.

Avaliar a tolerabilidade durante a aplicação desta substância, nesta dose.



3. ARTIGO

Campinas, 6th September, 2001

To,

The Editor-in-chief: Jay Y. Gillenwater

The Journal of Urology

The undersigned authors hereby submit the article “**Resiniferatoxin for detrusor instability refractory to anticholinergics**“ to be evaluated by the journal’s board editors.

The authors confirm that the article has been read and each author’s contribution has been approved by the appropriate author. The authors have no substantial direct or indirect commercial financial incentive associated with publishing the article.

The article is original, is not under consideration by any other publication and has not been previously published. The Human Experimental Committee of the Hospital of this Institution approved this study.

In consideration of the Editors of *The Journal of Urology* taking action in reviewing and editing this submission, the authors undersigned hereby transfers, assigns or otherwise convey all copyright ownership to the American Urological Association Education and Research, Inc., Copyright Owner of *The Journal of Urology*, in the event that such work is published in that Journal. All authors have read and comply with the requirements set forth in Information for Authors. All authors have read and comply with the requirements set forth in Information for Authors.

Sincerely,

Marcelo Thiel*

Paulo C.R. Palma

Cássio L.Z. Ricetto

Míriam Dambros

Ricardo Myaoka

Nelson R.Netto Júnior

* Correspondence author:

Rua Barão de Jaguará, 601 apto 122

Centro Campinas SP Brasil

13015-001 Fax: +55 19 3233-6016

thiel7@uol.com.br

RESINIFERATOXIN FOR DETRUSOR INSTABILITY REFRACTORY TO ANTICHOLINERGICS

MARCELO THIEL, PAULO CÉSAR RODRIGUES PALMA, CÁSSIO LUIZ ZANETTINI RICCETTO, MIRIAM DAMBROS, RICARDO MYAOKA, ROGÉRIO DE FRAGA and NELSON RODRIGUES NETTO JR.

Division of Urology, Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP , Brazil.

Return Address: Marcelo Thiel

Rua Barão de Jaguara, 601 apto 122

Centro - Campinas, SP, Brazil

130 15-001 - Fax: +55 19 3233-60 16

e-mail: thiel7@uol.com.br

ABSTRACT

Purpose: We evaluated the clinical and urodynamic effects of intravesical instillation of resiniferatoxin in patients with idiopathic detrusor instability refractory to anticholinergics.

Materials and Methods: There were 30 women, median age 56 years old with detrusor instability for over six months and a history of anticholinergic use with no response or intolerable collateral effects. A 50nM solution of resiniferatoxin was prepared for intravesical instillation. All patients were evaluated for urinary symptoms, as well as for urodynamic assessments before and 30 days after instillation. Tolerability was analyzed during the instillation

Results: A clinical improvement was observed in 30% of the patients with urinary urgency and in 33% of the patients with urge-incontinence. The mean maximum cystometric capacity before application was 303.9 ± 78.9 and after application 341 ± 84.6 . No significant difference was observed ($p=0.585$). The mean maximum amplitude of the contractions diminished from 47.86 ± 29.64 to 38.72 ± 30.77 ($p=0.002$).

Conclusions: Resiniferatoxin, in this concentration, proved to be useful in a small percentage of patients regarding clinical detrusor instability. Maximum amplitude of the involuntary contractions were significantly reduced and in 33% patients the involuntary contractions disappeared. Further studies with different concentrations are recommended.

KEY-WORDS: Afferent; Anticholinergic; Bladder; Detrusor Instability; C fibers; Resiniferatoxin.

Detrusor instability (D.I.) is responsible for lower urinary tract symptoms and it is characterized by involuntary contractions of the detrusor during the filling phase of the bladder, during urodynamic assessment¹. These contractions have been attributed to neurogenic^{2, 3} or myogenic⁴ alterations and, recently, the focus has been on C sensory fibers² and atropine³ resistant parasympathetic transmitters. Anticholinergics have been used as first line treatment, despite the side effects⁵. Recently, experimental studies have demonstrated that a substance isolated from the euphorbia species, a common cactus found in Morocco, presents pharmacological activity in detrusor instability. It is known as resiniferatoxin (RTX), an analogue of capsaicin but a thousand times more potent⁶. Resiniferatoxin seems to interfere in the non-myelinated C fibers responsible for the micturition reflex in patients with medullar lesions. It has very little effect on the myelinated delta A fibers present in the pelvis and responsible for transmitting sensorial information to the encephalic center in normal individuals⁷. Resiniferatoxin has a homovanillylic ring in its structure, its biological activity is able to treat some lower urinary tract functional disorders⁸. Lastly, evidence exists indicating that involuntary detrusor contractions also depend on C fiber mediated micturition reflex, since lidocaine instillation reduces these contractions⁹. Lidocaine is a potent C fiber inhibitor and less potent in the case of A delta fibers. As this anesthetic improves involuntary contractions in patients with detrusor instability, It has been suggested that this type of nerve fiber contributes to the etiology of this disease⁹.

Resiniferatoxin (RTX) was effective in reducing the frequency, urgency and incontinence episodes in patients with detrusor hyperreflexia. As it did not produce anatomic dysreflexia episodes in spinal cord trauma patients, it proved to be a good alternative in such patients^{10,11}. Since RTX has been successfully used in patients with detrusor hyperreflexia, it could also be effective in the treatment of detrusor instability.

MATERIALS AND METHODS

A prospective cohort study was conducted comprising 30 women, median age 56 years-old (age range – 24 to 88) with urodynamic proven detrusor instability for more than six months and unsuccessful use of anticholinergics for at least 40 days or severe collateral effects. All the patients underwent urine test to rule out urinary tract infection. This study received the approval of the Hospital Ethics Committee for research in humans.

All patients underwent a work-up for D.I., that included history and physical examination, so that patients with neurological, cardiovascular, renal, hepatic and psychiatric disorders as well as those patients with malignant diseases or pregnant patients could be excluded from the study. .

Resiniferatoxin was supplied in 1mg packages by Sigma Company. They were diluted into 10 μ M stock solutions in pure ethanol and conserved in dark flasks at 4°C. This solution was then utilized to prepare the required volumes in the following manner: 9.5 ml of pure ethanol, 90ml of 0.9% saline solution and 0.5ml of RTX, producing a 50nM solution in 10% ethanol using the saline solution as a vehicle. This solution was prepared just before each instillation. A 14F foley catheter was used for intravesical instillation of the medication and left in the bladder for 30 minutes. Patients were asked about pain and the intensity of this symptoms were analyzed using a visual analogical scale. Zero meaning no discomfort and 10 indicating unbearable sensation.

All patients were asked about urinary symptoms on the 30 th day follow up of the instillation.

Cystometry was performed before and 30 days after RTX instillation. The same researcher performed all the urodynamic tests. A double lumen 8F catheter (one lumen for saline infusion rate of 50ml/min and other to measure the intravesical pressure) and a 4F rectal catheter-balloon to measure abdominal pressure were used.

The cystometric parameters evaluated were maximum cystometric capacity, maximum amplitude of the involuntary contractions and the presence of urgency or urinary leakage during these contractions.

The influence of intravesical instillation of RTX was accessed by comparing the results of the various parameters utilizing McNemar's test and the Wilcoxon rank sum test for non-parametric samples. A p value of less than 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

No significant difference was observed in urinary frequency after treatment. Nevertheless, in three cases, the condition worsened and an improvement was observed in five cases (table 1).

Table 1: RTX effect on frequency (p=0.207).

Frequency	Before	% Before	After	%Before
Once / 3 to 5 hours	8	26.66	12	40.00
Once / 2 hours	11	36.67	8	26.67
More than once/ 2 hours	11	36.67	10	33.33
Total	30	100.00	30	100.00

Urgency was present in 90% of the patients, and decrease to 60% after RTX instillation (table 2).

Table 2: RTX effect on urgency (p=0.0077).

Urgency	Before	%Before	After	% After
No	3	10.00	12	40.00
Yes	27	90.00	18	60.00
Total	30	100.00	30	100.00

Urge-incontinence was present in 83.33% of the patients, and decrease to 50% after RTX instillation (Table 3).

Table 3: RTX effect on urge-incontinence (p=0.0044).

Urge-incontinence	Before	%Before	After	% After
No	5	16.67	15	50.00
Yes	25	83.33	15	50.00
Total	30	100.00	30	100.00

Resiniferatoxin instillation produced no significant changes in nocturia and enuresis.

Supra-pubic pain also did not improve significantly because 60% reported pain before treatment and 46.67% after treatment (p=0.134). The urodynamic examination before and after RTX treatment did not demonstrate

significant alterations of urinary leakage during involuntary contractions ($p=0.077$).

Despite the fact, no statistically significant difference regarding maximum cystometric capacity was noted ($p=0.585$), this finding may be related to the fact that 6 patients presented reduction in bladder capacity post RTX instillation.

The histograms in figure 2 demonstrate the distribution of the patients before and after RTX instillation for maximum cystometric capacity.

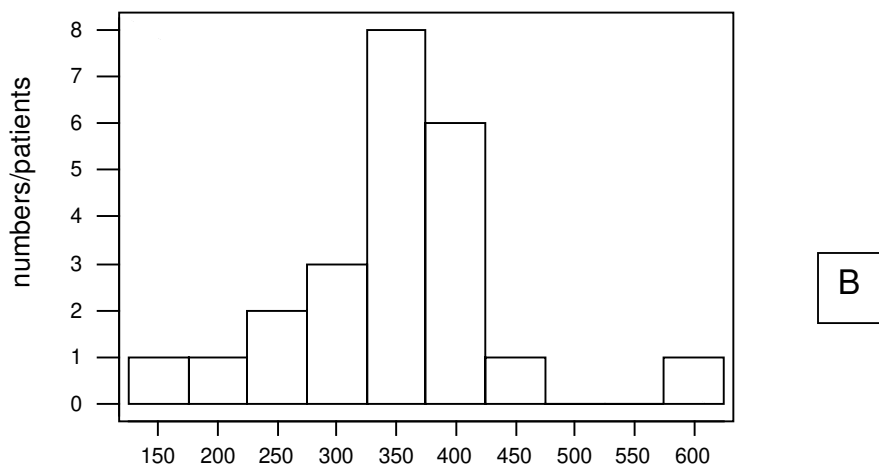
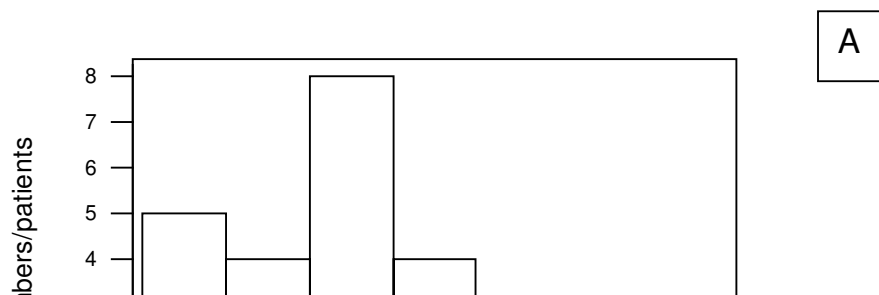


Figure 2: Maximum Cystometric Capacity pre (A) and post (B) Resiniferatoxin instillation.

The mean maximum cystometric capacity: pre-instillation was 303.9 ± 78.9 and post instillation 341 ± 84.6 .

There were significant differences between the maximum amplitude of the involuntary contractions before and after treatment. The mean pre-instillation was 47.86 ± 29.64 cm H₂O and post instillation was 28.72 ± 30.77 cm H₂O ($p=0.0002$). The mean reduction was 40%. In 33.33% the involuntary contractions disappeared.

The histograms of figure 3 demonstrate the distribution of contraction amplitude before and after RTX.

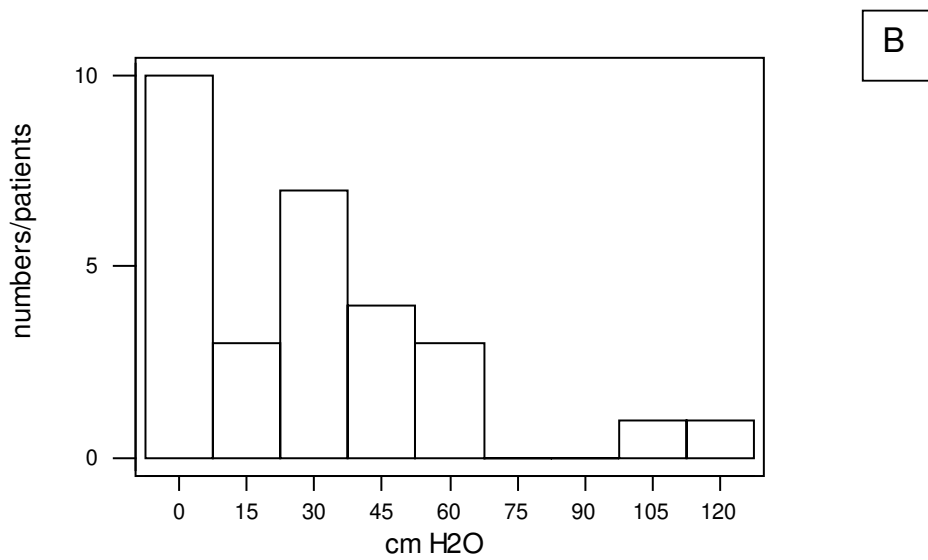
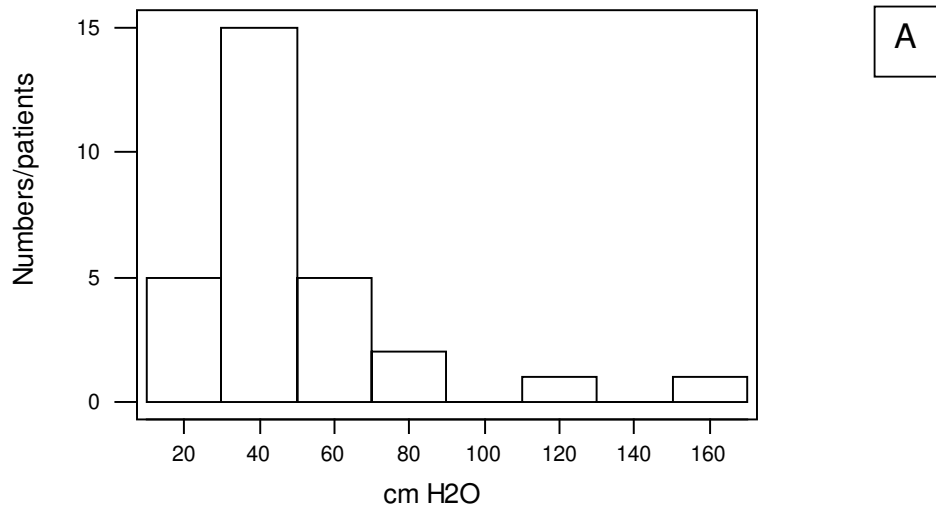


Figure 3: Maximum involuntary contractions before (A) and after Resiniferatoxin instillation (B).

Resiniferatoxin instillation did not have to be interrupted in any of the patients. The mean pain score on the analogical scale during instillation was 3 for 50% of the patients.

DISCUSSION

Resiniferatoxin is a potent agonist of type 1 vanilloid receptors in rats and humans¹². These receptors are localized on the dorsal ganglionar neurons¹². A study has demonstrated that the increase in bladder volume triggered the first contraction due to the attachment of RTX to the type 1 receptors in the C fibers⁷. However, it is not known if desensitization or degeneration of the nerve endings of the bladder wall occurs. It was suggested that the C fibers were more responsible than the A delta fibers for the involuntary contractions. In normal individuals, desensitization of these fibers does not provoke any reaction¹⁰, but finding out why sensorial information becomes preponderant in the C fibers may explain the physiopathology of idiopathic detrusor instability. The increased sensorial information in the C fibers could be provoked by the liberation of excessive bladder NGF (nerve growth factor)¹³ musculature, also observed in infravesical obstruction. Although this study suggests the involvement of C fibers in the etiology of bladder instability, the existence of other abnormalities cannot be ignored, especially because the same improvement was not observed in the present study. The fact that the patients were extremely refractory to any type of treatment or presented bad results with any kind of proposed medication should obviously be taken into consideration. Nevertheless, partial improvement was observed with RTX, which reduced symptoms of urgency in up to 30% of the patients. The reason for the long-term effect of RTX is still unknown, but may involve the down-regulation mechanism of the C fiber receptors and of neuropeptides such as substance P and CGRP¹⁴.

There is only one study in literature using RTX for D.I. In that study a 50nM solution of RTX was applied in 13 patients with D.I. and urodynamic were

performed at 30 and 90 days after instillation. The maximum cystometric capacity and urinary volume at the first involuntary contraction were measured after instillation. The volume that triggered off the first contraction increased from a mean of 170 ± 109 ml to 440 ± 130 ml during the first 30 days and 90 days. This increase was observed in 92% of a total of 11 women.

The maximum cystometric capacity of the 11 patients (472 ± 139 ml) increased 30 days after instillation, returning to a volume above the initial volume (413 ± 153 ml) after 90 days. Our findings differ from Silva's data because there was no difference in maximum cystometric capacity pre and post RTX. This may be partly due to the fact that six patients presented reduced capacity after RTX. Silva's results showed an improvement in 91% of the incontinent patients, while in our study improvement was observed in only 33% of the patients, 30 days after instillation. The reason for these different findings, probably our patients had more severe symptoms and were refractory to other treatments. Silva used RTX as first line treatment in no refractory D.I. patients and this could be the reason of such difference. The urinary frequency also differed, it was 9.7 ± 3.2 times a day after 30 days decreasing in relation to the previous frequency, while in our study 73% of the patients reported that after instillation they urinated at least once every two hours. The urodynamic parameters in this present study did not demonstrate the significant change observed in Silva's study, with the exception of the amplitude of the involuntary contractions that decreased from 40 ± 28.86 to 28.72 ± 30.77 ml. This reduction was noticed in 25 patients.

These authors reported that there were no strong complaints during instillation and that the pain score was 3 on the same analogical scale, similar to the score in this study. Silva and collaborators⁷ performed the resiniferatoxin instillation with urodynamic control to verify the alterations caused and the innumerous phasic contractions of the detrusor that began slowly and became more spaced out at the end of the infusion. Silva reported that the RTX suppressed or diminished the involuntary contractions.

CONCLUSIONS

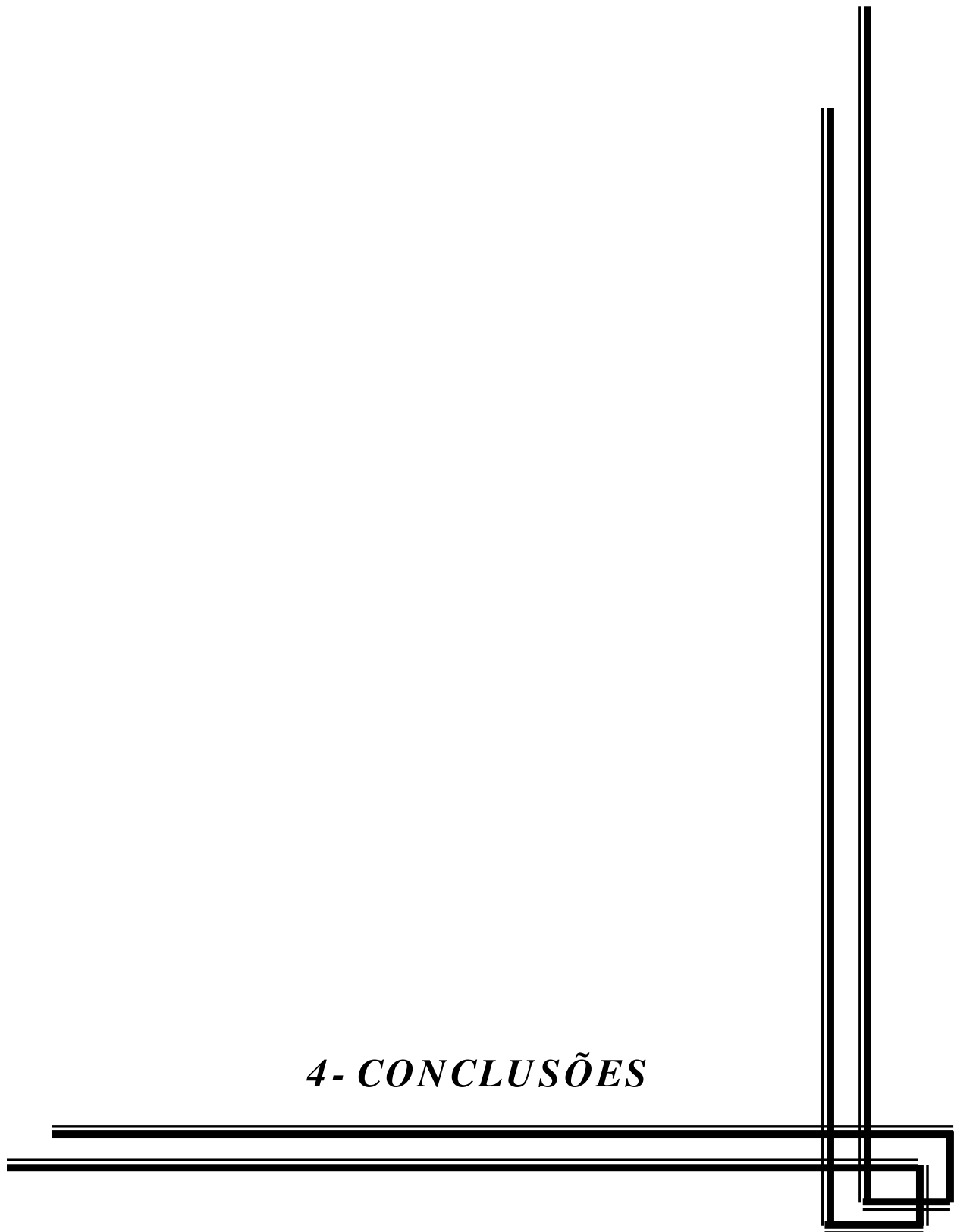
Intravesical instillation of 50 nM RTX solution clinically improved a small percentage of patients. The maximum amplitude of the involuntary contractions diminished significantly, and in 33% patients the involuntary contractions disappeared. Instillations were well tolerated with no interruption due to pain or discomfort. Further studies are recommended to assess the role of RTX in this subset of patients.

REFERENCES

1. Abrams, P., Blaivas, J.G., Stanton, S.L. and Andersen, J.T.: Standardization of terminology of lower urinary tract function. *Neurourol Urodynam* **7**:403, 1988.
2. De Groat, W.C.: A neurological basis for the overactive bladder. *Urology, suppl.* **50**:36, 1997.
3. O'Reilly, B., Kosaka, A.H., Knight, G.F., Chang, T.K., Ford, A.P. and Rymer, J.M.: P2X receptors and their role in female idiopathic detrusor instability. *J Urol* **167**:157, 2002.
4. Brading, A.F.: A myogenic basis for the overactive bladder. *Urology, suppl.* **50**:57, 1997.
5. Chapple, C.R.: Muscarinic receptor antagonists in the treatment of overactive bladder. *Urology, suppl.* **55**:33, 2000.
6. Szallasi, A. and Blumberg, P.M.: Resiniferatoxin and analogs provide novel insights into the pharmacology of the vanilloid receptor. *Life Sci.* **47**:1399, 1990.
7. Silva, C., Ribeiro, M.J. and 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* **168**:575, 2002.

8. Szallasi, A., Conte, B., Goso, C., Blumber, P.M. and Manzini, S.: Vanilloid receptors in the urinary bladder: regional distribution, localization on sensory nerves, and species-related differences. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharm* **347**:624, 1993.
9. Yokoyama, O., Komatsu, K., Kodama, K., Yotsuyanagi, S., Niikura, S. and Namiki, M.: Diagnostic value of intravesical lidocaine for overactive bladder. *J Urol* **164**:340, 2000.
10. Lazzeri, M., Beneforti, P. and Turini, D.: Urodynamic effects of intravesical resiniferatoxin in humans: preliminary results in stable and unstable detrusor. *J Urol* **158**:2093, 1997.
11. Cruz, F., Guimarães, M., Silva, C. and Reis, M.: Suppression of bladder hyperreflexia by intravesical resiniferatoxin. *Lancet* **350**:640, 1997.
12. Haynes, P., Meadowws, H.J., Gunthorpe, M.J., Harries, M.H., Duckworth, D.M. and Cairns, W.: Cloning and functional expressions of a human orthologue of rat vanilloid receptor-1. *Pain* **88**:205, 2000.
13. Steers, W.D.: Rat overview and innervation. *Neurourol Urosyn* **13**:97, 1994.
14. Avelino, A., Cruz, C., Nagy, I., Cruz, F.: Vanilloid receptor 1 expression in the rat urinary tract. *Neuroscience* **109**:787, 2002.

4- CONCLUSÕES



1. A resiniferatoxina, na concentração de 50 nM, promoveu melhora na urgência e urge-incontinência em 30% das pacientes com instabilidade do detrusor refratária, sem alteração dos demais sintomas.
2. A resiniferatoxina não alterou a capacidade cistométrica máxima, porém reduziu em 40% a amplitude das contrações involuntárias deste grupo. Em 33% as contrações involuntárias desapareceram.

A resiniferatoxina provou ser de fácil aplicação e boa tolerabilidade.



5.
REFERÊNCIAS

ANDERSSON, K.E. - The overactive bladder: pharmacological basis of drug treatment. **Urology**; **50** (suppl 6A): 74-84, 1997.

APPENDINO, G. & SZALLASI, A. - Euphorbium: modern research on its active principle, resiniferatoxin, revives an ancient medicine **Life Sci.**, **60**: 681-696, 1997.

AVELINO, A.; CRUZ, F.; COIMBRA A. - Intravesical resiniferatoxin desensitizes rat bladder sensory fibers without causing intense noxious excitation. A c-fos study. **Europe Journal of Pharmacology.**, **378**: 17-22, 1999.

BEVAN, S.J. & DOCHERTY, R.J. - Cellular mechanisms of the action of capsaicin. In: Wood J, ed. Capsaicin in the study of pain. London: **Academic Press.**: 27-44, 1993.

BURNSTOCK, G. - The changing face of autonomic neurotransmission. **Acta Physiol. Scand.**, **126**: 67-91, 1986.

CATERINA, M.J.; ROSEN, T.A.; TOMINAGA, M.; BRAKE, A.J.; JULIUS, D. - A capsaicin-receptor homologue with a high threshold for noxious heat. **Nature**, **398**: 436-441, 1999.

CATERINA, M.J.; SCUMACHER, M.A.; TOMINAGA, M.; ROSEN, T.A.; LEVINE, J.D.; JULIUS, D. - The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. **Nature**, **389**: 816-824, 1997.

CRAFT, R.M.; COHEN, S.M.; PORRECA, F. - Long-lasting desensitization of bladder afferents following intravesical resiniferatoxin and capsaicin in the rat. **Pain**, **61**: 317-323, 1995.

CRAFT, R.M.; CARLISI, V.J.; MATTIA, A.; HERMAN, R.M.; PORRECA, F. - Behavioral characterization of the excitatory and desensitizing effects of intravesical capsaicin and resiniferatoxin in the rat. **Pain**, **55**: 205-215, 1993.

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**, **64**:553-557, 1996.

CRUZ, F. GUIMARÃES, M.; SILVA, C.; REIS M. - Suppression of bladder hyperreflexia by intravesical resiniferatoxin. **Lancet**, **350**: 640-641, 1997.

DE GROAT, W.C.; KAWATANI, M.; HISAMITSU, T. - Mechanisms underlying the recovery both urinary bladder function following spinal cord injury. **J. Auton. Nerv. Syst.**, **30**: 71-77, 1990.

DE GROAT, W.C. - A neurological basis for the overactive bladder. - **Urology**, **142**: 150-154, 1997.

FOWLER, C.A.; BECJ, R.O.; GERRARD, S.; BETTS, C.D.; FOWLER, C.G. - Intravesical capsaicin for treatment of detrusor hyperreflexia. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.**, **57**: 169-173, 1994.

GEIRSSON, G.; FALL, M.; SULLIVAN, L. - Clinical and urodynamic effects of intravesical capsaicin treatment in patients with chronic traumatic spinal detrusor hyperreflexia. **J. Urol.**, **154**: 1825-1829, 1995.

HOLZER, P. - Local effector functions of capsaicin-sensitive sensory nerve endings: involvement of tachykinins, calcitonin gene related peptide and other neuropeptides. **Neuroscience**, **24**: 739-768, 1998.

HUNT, S.P.; PINI, A.; EVAN, G. - Induction of c-Fos-like protein in spinal cord neurons following sensory stimulation. **Nature**, **328**: 632-634, 1987.

ISHIZUKA, O.; MATTIASSON, A.; ANDERSSON, K. - Urodynamic effects of intravesical resiniferatoxin and capsaicin in conscious rats with and without outflow obstruction. **J. Urol.**, **154**: 611-616, 1995.

LAZZERI, M.; BENEFORTI, P.; TURINI, D. - Urodynamic effects of Intravesical resiniferatoxin in humans: preliminary results in stable and unstable detrusor. **J. Urol.**, **158**: 2093-2096, 1997.

LEVIN, R.M.; RUGGIERI, M.R.; LEE, W.; WEIN, A.J. - Effect of chronic atropine administration on the rat urinary bladder. **J. Urol.**, **139**: 1347-1351, 1989.

MAGGI, C.A. & MELI, A. - The sensory-efferent function of capsaicin sensitive neurons. **Gen. Pharmacol.**, **19**:1-43, 1998.

MALMGREN, A.; UVELIUS, B.; ANDERSSON, K-E.; ANDERSSON, P.O. - On the reversibility of functional bladder changes induced by infravesical outflow obstruction in the rat. **J. Urol.**, **143**: 1026, 1990.

MARK, S.D. & WEBSTER, G.D. - Detrusor hyperactivity. In: Raz SW, ed. Female urology. **Philadelphia: Wb Saunders**: 231-243, 1996.

RIVAS D.; SHENOT, P.; STULIGLOWA, K. - Intravesical resiniferatoxin treatment of detrusor hyperreflexia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. **J. Urol.**, **161**: 276 (Abs), 1999

SENGUPTA, J.N. & GEBHART, G.F. - Mechanosensitive afferent fibers in the gastrointestinal and lower urinary tracts. In: **Gebhart GF (Ed.), visceral pain. Progress in pain research and management. Seattle W.A., 5**: 75-98, 1995.

SILVA, C.; MARIE-EDITE RIO; CRUZ, F. - Desensitization of bladder sensory fibers by intravesical resiniferatoxin, a capsaicin analog: long-term results for the treatment of detrusor hyperreflexia. **Eur. Uro.**: 1-8, 2000.

SZALLASI, A. & BLUMBERG, P.M. - Vanilloids (capsaicin) receptors and mechanisms. **Pharmacol. Rev.** **51**: 159-212, 1995.

SZALLASI, A.; CONTE, B.; GOSO, C.; BLUMBERG, P.M.; MANZINI, S. - Vanilloid receptors in the urinary bladder: regional distribution, localization on sensory nerves, and species-related differences. **Arch. Pharmacol.**, **347**: 624, 1993.

WINTER, J.; DRAY, A.; WOOD, J.N.; YEATS, J.C.; BEVAN, S. - Cellular mechanism of action of resiniferatoxin: a potent sensory neuron excitotoxin., **J.Urol.**, **520**: 131, 1993.

ZINNER. N.R. - The surgical principles associated with voiding dysfunction. - **Curr. Opin. Urol.**,**3**: 290-295, 1993.

Observação: As referências bibliográficas foram organizadas de acordo com:

BIREME – CENTRO LATINO-AMERICANO DE INFORMAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE - **Normas para Apresentação de Dissertações e Teses**, São Paulo, BIREME, 1990, 32p.



6. APÊNDICES

CONSENTIMENTO INFORMADO

Conforme devidamente explicado pelo médico, o estudo intitulado “Resiniferatoxina no Tratamento da Instabilidade do Detrusor Refratária aos Anticolinérgicos”, trata-se de um estudo clínico, envolvendo mulheres que possuem uma doença que provoca sintomas como: ir muito ao banheiro, dor para urinar e urgência para urinar, podendo haver perda de urina.

O tratamento consiste no uso de uma medicação nova, que vem sendo usada em pacientes há aproximadamente 5 anos, entretanto, com resultados seguros e satisfatórios. A medicação se chama Resiniferatoxina e é aplicada dentro da bexiga, devendo permanecer ali durante 30 minutos. Após, a bexiga será lavada com soro. Não será necessário realizar anestesia e o procedimento será feito no Ambulatório de Uroginecologia da UNICAMP, não havendo a necessidade de internação. Durante o tratamento, que será realizada uma única vez, será medido a pressão dentro da bexiga através de um cateter (cano bem fino) que será colocado dentro da bexiga.

Os estudos realizados em outros países têm demonstrado que este tratamento não causa dor, infecção ou outro problema para o paciente.

Serão feitas algumas perguntas, exame físico completo, avaliação cistométrica (é um exame onde colocamos dois cateteres finos dentro da bexiga, a fim de que sejam medidas as pressões dentro da bexiga, durante o enchimento desta, com soro fisiológico). Após o tratamento, serão feitas consultas de retorno 30 dias após e depois de 3 em 3 meses. Na primeira reconsulta será necessário que se repita o exame de avaliação cistométrica (na sala de urodinâmica deste hospital).

O risco que eu corro com este exame é: chance de aproximadamente 1% de infecção urinária.

A participação neste estudo é voluntária. Você é livre para retirar-se do mesmo a qualquer momento sem prejuízo de qualquer tratamento médico futuro. O médico e/ou representantes legais também poderão decidir pela interrupção do tratamento, sempre considerando o benefício do paciente. Qualquer problema médico que porventura seja decorrente deste estudo receberá tratamento, sem

qualquer custo, nas dependências deste Hospital. Entretanto, não está previsto nesta pesquisa, ressarcimento com gastos de transporte, alimentação ou outro auxílio financeiro para as pacientes que aderirem a pesquisa.

A participação no estudo e todos os resultados não serão divulgados a terceiros, somente ao pessoal médico autorizado. A identidade do participante permanecerá confidencial.

Não será cobrado, em qualquer momento, qualquer exame diagnóstico ou terapêutico e gastos adicionais serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

Poderei solicitar minha saída do protocolo de estudo em qualquer momento que achar necessário, sem danos para futuros tratamentos no ambulatório de Urologia ou qualquer dependência desta Instituição. Assim como receberei resposta a qualquer pergunta e esclarecimentos a qualquer dúvida acerca de assuntos relacionados com a pesquisa e o tratamento.

Declaro ter lido e concordado com o consentimento acima.

PROTOCOLO DE PESQUISA

PROTOCOLO - RESINIFERATOXINA

Nome _____ do _____ paciente:

HC: _____

Idade: _____

Endereço: _____

DADOS DE ANAMNESE

Queixas: (1-urgência, 2-urge-incontinência, 3-noctúria, 4-enurese, 5-disúria, 6-dor suprapúbica, 7-polaciúria, 8-poliúria): _____

Tempo de surgimento dos sintomas (meses): _____

Frequência de cada sintoma: _____

Frequência: 0 – urina uma vez cada 3 a 5 horas

1 – urina uma vez a cada 1 ou 2 horas

2 – urina mais de uma vez a cada 2 horas

Nictúria:

0- Sem nictúria ou uma micção noturna

1- nictúria entre 2 a 4 vezes a noite

2- mais de 4 micções noturnas

Urgência:

0-ausência

1-presença

Urge-incontinência:

0-ausência

1-presença

Dor suprapúbica

0- ausência

1- presença

EXAME FÍSICO

Alterações _____ no _____ exame
ginecológico: _____

Exame

cardiovascular: _____

Exame

respiratório: _____

Extremidades: _____

EXAME CISTOMÉTRICO

Cistometria:

a. capacidade vesical

máxima: _____

b. ocorrência de perdas urinárias durante as contrações não inibidas: _____

c. amplitude máxima das contrações não

inibidas: _____

d. sensação de dor ou urgência durante a contração

detrusora: _____

DADOS DA INSTILAÇÃO INTRA VESICAL

Data do

procedimento: _____

Volume e concentração infundidos de

Resiniferatoxina: _____

Presença de algum sintoma durante a infusão:_____

Houve necessidade de suspender a infusão devido a presença de sintoma?_____

Estimar o grau da dor, durante a instilação (estimativa feita pela paciente):

Escala Visual Analógica

Estimar o grau de urgência, durante a infusão (estimativa feita pela paciente):

Escala Visual Analógica

ESCALA VISUAL ANALÓGICA



Distribuição do Grau de Dor

Grau de dor	Número de pacientes	%
-------------	---------------------	---

dor	pacientes	
0	15	50,00
1	1	3,33
2	2	6,67
3	1	3,33
4	1	3,33
5	1	3,33
6	1	3,33
7	1	3,33
8	3	10,00
9	1	3,33
10	3	10,00
Total	30	100,00