



**RÚITER SILVA FERREIRA**

**“Estudo comparativo entre cloridrato de oxibutinina e onabotulinumtoxina em pacientes portadores de lesão medular com hiperatividade do detrusor: avaliação urodinâmica e qualidade de vida.”**

*“Comparative study between oxybutynin chloride and onabotulinumtoxinA in spinal cord injured patients with detrusor overactivity: urodynamic evaluation and quality of life.”*

**CAMPINAS  
2012**



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS**

**RÚITER SILVA FERREIRA**

**“Estudo comparativo entre cloridrato de oxibutinina e onabotulinumtoxina em pacientes portadores de lesão medular com hiperatividade do detrusor: avaliação urodinâmica e qualidade de vida.”**

**ORIENTADOR: *Prof. Dr. Carlos Arturo Levi D’Ancona***

***“Comparative study between oxybutynin chloride and onabotulinumtoxina in spinal cord injured patients with detrusor overactivity: urodynamic evaluation and quality of life.”***

**Tese de Doutorado** apresentada à Pós-Graduação em Ciências da Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP para obtenção do Título de Doutor em Cirurgia, área de concentração Cirurgia.

***Doctorate thesis presented to the Surgery Sciences Postgraduation Programme of the School of Medical Sciences of the University of Campinas to obtain the Ph.D grade in Surgery.***

Este exemplar corresponde à versão final da tese defendida pelo aluno Rúiter Silva Ferreira e orientada pelo Prof. Dr. Carlos Arturo Levi D’Ancona:

---

**CAMPINAS, 2012**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR  
MARISTELLA SOARES DOS SANTOS – CRB8/8402  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
UNICAMP

F413e	<p>Ferreira, Rúiter Silva, 1967- Estudo comparativo entre cloridrato de oxibutinina e onabotulinumtoxina em pacientes portadores de lesão medular com hiperatividade do detrusor : avaliação urodinâmica e qualidade de vida / Rúiter Silva Ferreira. -- Campinas, SP : [s.n.], 2012.</p> <p>Orientador : Carlos Arturo Levi D'Ancona. Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.</p> <p>1. Traumatismos da medula espinal. 2. Toxinas botulínicas tipo A. 3. Cloridrato de oxibutinina. 4. Urodinâmica. 5. Qualidade de vida I. D'Ancona, Carlos Arturo Levi. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.</p>
-------	---

Informações para Biblioteca Digital

**Título em inglês:** Comparative study between oxybutynin chloride and onabotulinumtoxinA in spinal cord injured patients with detrusor overactivity: urodynamic evaluation and quality of life.

**Palavras-chave em inglês:**

Spinal cord injuries  
Botulinum Toxins type A  
Oxybutynin chloride  
Urodynamics  
Quality of life

**Área de concentração:** Cirurgia

**Titulação:** Doutor em Cirurgia

**Banca examinadora:**

Carlos Arturo Levi D'Ancona [Orientador]  
Leonardo Oliveira Reis  
José Tadeu Nunes Tamanini  
Geraldo de Aguiar Cavalcanti  
Antônio Gugliota

**Data da defesa:** 22-08-2012

**Programa de Pós-Graduação:** Ciências da Cirurgia

Banca Examinadora da Defesa de Doutorado  
Rúiter Silva Ferreira

Orientador: Prof. Dr. Carlos Arturo Levi D'Ancona

Membros:

1. Prof(a). Dr(a). Carlos Arturo Levi D'Ancona -

2. Prof(a). Dr(a). Antonio Gugliotta -

3. Dr(a). Leonardo Oliveira Reis -

4. Prof(a). Dr(a). José Tadeu Nunes Tamanini -

5. Prof(a). Dr(a). Geraldo de Aguiar Cavalcanti -

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

Data: 22/08/2012

# ***Dedico este trabalho...***

*À Cília,  
Companheira, amiga e fonte de inspiração,  
Aos meus pais, Juracy e Tereza:  
Pela dádiva da vida e pelo incentivo e  
apoio em todos os momentos.*

*“Se eu vi mais longe, foi por estar de pé sobre ombros de gigantes.”*

*(Isaac Newton)*

# *Agradecimentos*

---

- *A Deus por ter me concedido força e esperança para superar inúmeras adversidades enfrentadas nos últimos anos.*
- *Ao Prof. Dr. Carlos Arturo Levi D’Ancona, meu orientador, responsável direto pela minha formação em Neuro-Urologia e Urodinâmica. O meu respeito e gratidão.*
- *Ao Prof. Dr. Nelson Rodrigues Netto Jr, pelo exemplo de caráter e pela minha acolhida na Disciplina de Urologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.*
- *Aos demais docentes da Disciplina de Urologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas que sempre colaboraram com o meu conhecimento.*
- *Aos pacientes, que humildemente se dispuseram a realizar este estudo.*
- *Aos Pós-graduandos e Residentes, pela amizade.*
- *Ao Prof. Dr. Mario Silva Approbato, Professor Titular da Disciplina de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás, pelo incentivo e orientação nos meus primeiros passos na arte da pesquisa.*
- *À Profa. Dra. Marta Curado Carvalho Franco Finotti, Professora da Disciplina de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás, pela amizade e pelas valiosas sugestões e correções ortográficas da tese.*

- *Às funcionárias Alice Adelaide Garcia, Iris Domenico, Paula Léa F. da Costa Ferreira e Sueli Chaves pela amizade e colaboração incansáveis.*
- *Ao Dr. Sérgio Daher e Dr. João Alírio Teixeira da Silva Júnior, Diretor Geral e Diretor Clínico do Centro de Reabilitação e Readaptação Dr. Henrique Santillo – CRER, pelo apoio durante a pesquisa.*
- *Ao Dr. Mauricio Rassi Carneiro, Médico Fisioterapia, pela dedicação em todas as fases do estudo.*
- *À equipe de colaboradores do Centro de Reabilitação e Readaptação Dr. Henrique Santillo – CRER: Adriana Soares Adorno e Elcione Lisboa Cardoso (Enfermeiras), Edel Maria de Silva e Lima (Assistente Social), Thiago Souza Oliveira (Técnico-Administrativo), Eduardo José de Castro (Fotógrafo), Rogério Alves Moreira e Reagan Fernandes Rosa (Centro de Estudos) pela colaboração incondicional.*
- *Ao Sr. Helymar da Costa Machado, Mestre em Estatística – Serviço de Estatística da Câmara de Pesquisa da FCM – UNICAMP pela análise estatística dos dados da tese.*

# Sumário

---

	<i>Página</i>
Símbolos, Siglas e Abreviaturas.....	xvii
Lista de Figuras.....	xxiii
Lista de Tabelas.....	xxix
Resumo.....	xxxiii
Abstract.....	xxxix
1 – Introdução.....	45
1.1 – Fisiopatologia da Lesão Medular.....	50
1.2 – Tratamento da Hiperatividade Detrusora.....	55
1.3 – Qualidade de Vida no Paciente Portador de Lesão Medular.....	75
1.4 – Justificativa.....	78
2 – Objetivos .....	79
3 – Pacientes e Métodos.....	83
3.1– Desenho do estudo.....	85
3.2 – Local e população do estudo.....	85
3.3 – Tamanho amostral.....	85
3.4 – Critérios de inclusão e exclusão.....	86
3.4.1 - Critérios de inclusão.....	86
3.4.2 – Critérios de exclusão.....	86
3.5 – Seleção e randomização dos pacientes.....	86
3.6 – Avaliações, procedimentos e técnicas.....	88
3.6.1 – Avaliação clínica.....	88
3.6.2 – Avaliação laboratorial.....	88
3.6.3 – Avaliação de imagem.....	88
3.6.4 – Avaliação urodinâmica.....	89

3.6.5 – Avaliação da qualidade de vida.....	89
3.6.6 – Avaliação dos episódios de perda urinária em 24h.....	90
3.6.7 – Técnica da injeção intradetrusora onabotulinumtoxina.....	90
3.7 – Acompanhamento dos pacientes.....	92
3.8 – Coleta dos dados.....	92
3.9 – Análise dos dados.....	93
4 - Resultados.....	95
5 - Discussão.....	111
6 - Conclusões.....	131
7 - Referências Bibliográficas.....	135
8 - Anexos.....	169
8.1 - Anexo 1.Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	171
8.2 - Anexo 2.Questionário QUALIVEEN.....	175
8.3 - Anexo 3.Trabalho enviado para publicação.....	181
8.4 - Anexo 4.Aviso de recebimento do artigo “ <i>A Comparative Study Between Oxybutynin and Botulinum Toxin Type A in Patients with Neurogenic Detrusor Overactivity: Urodynamic Response and Impact of Treatment on Quality of Life</i> ”, enviado para a revista The Journal of Urology.....	201

# *Símbolos, Siglas e Abreviaturas*

---

<b>ACh</b>	Acetilcolina
<b>AD</b>	Acontratilidade detrusora
<b>ASIA</b>	American Spinal Injury Association
<b>CRER</b>	Centro de Reabilitação e Readaptação Dr. Henrique Santillo
<b>cm</b>	Centímetro
<b>cm H<sub>2</sub>O</b>	Centímetro de água
<b>CVIL</b>	Cateterismo vesical intermitente limpo
<b>DA</b>	Disreflexia autonômica
<b>DDE</b>	Dissinergia detrusor-estincteriana
<b>DP</b>	Desvio padrão
<b>EMG</b>	Eletromiografia
<b>EUA</b>	Estados Unidos da América
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>F</b>	French
<b>g</b>	Gramma
<b>GCH</b>	Gonadotrofina coriônica humana
<b>°C</b>	Grau Celsius
<b>h</b>	Hora
<b>HD</b>	Hiperatividade detrusora
<b>HDN</b>	Hiperatividade detrusora neurogênica
<b>ICIQ-SF</b>	International Consultation on Incontinence Questionnaire Short-Form
<b>IIQ7</b>	Incontinence Impact Questionnaire 7-item short form
<b>I-QOL</b>	International Quality of Life
<b>ITU</b>	Infecção do trato urinário
<b>kDa</b>	Quilodalton

<b>kg</b>	Quilograma
<b>LM</b>	Lesão medular
<b>M<sub>1</sub></b>	Receptor muscarínico tipo 1
<b>M<sub>2</sub></b>	Receptor muscarínico tipo 2
<b>M<sub>3</sub></b>	Receptor muscarínico tipo 3
<b>mcg</b>	Micrograma
<b>mg</b>	Miligrama
<b>mg/dia</b>	Miligrama por dia
<b>mg/kg/dia</b>	Miligrama por quilograma por dia
<b>ml</b>	Mililitro
<b>ml/cm H<sub>2</sub>O</b>	Mililitro por centímetro de água
<b>ml/min</b>	Mililitro por minuto
<b>mmHg</b>	Milímetro de mercúrio
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>OVG</b>	Organização das Voluntárias de Goiás
<b>PA</b>	Pressão arterial
<b>QV</b>	Qualidade de vida
<b>RF</b>	Radiofrequência
<b>RMN</b>	Ressonância magnética nuclear
<b>S3</b>	Terceiro segmento sacral da medula espinal
<b>SF-36</b>	Medical Outcomes Study 36-item Short Form Health Survey
<b>SNAP-25</b>	Proteína relacionada à membrana sináptica de 25 kDa
<b>SNARE</b>	Complexo receptor de membrana
<b>SNC</b>	Sistema Nervoso Central
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde
<b>T1</b>	Primeiro segmento torácico da medula espinal
<b>T6</b>	Sexto segmento torácico da medula espinal
<b>T10</b>	Décimo segmento torácico da medula espinal
<b>T11</b>	Décimo primeiro segmento torácico da medula espinal
<b>T12</b>	Décimo segundo segmento torácico da medula espinal
<b>TB</b>	Toxina botulínica
<b>TBA</b>	Toxina botulínica tipo A

<b>TCLE</b>	Termo de consentimento livre e esclarecido
<b>U</b>	Unidade
<b>U/ml</b>	Unidade por mililitro
<b>UDI-6</b>	Urinary Distress Inventory
<b>UFC/ml</b>	Unidade formadora de colônia por mililitro
<b>U\$</b>	Dólar americano
<b>VAMP</b>	Sinaptobrevina
<b>VO</b>	Via oral

## *Lista de Figuras*

---

<b>Figura 1 -</b>	Radiografia de pelve de paciente portador de paraplegia. Observa-se a presença de volumosos cálculos em topografia de bexiga.....	52
<b>Figura 2 -</b>	Cálculos urinários retirados através cistolitotomia de paciente portador de paraplegia.....	52
<b>Figura 3 -</b>	Radiografia de abdome de paciente portador de paraplegia. Observa-se a presença de volumosos cálculos coraliformes completos bilateralmente.....	53
<b>Figura 4 -</b>	Uretrocistografia de paciente portador de tetraplegia. Observa-se a presença de bexiga com paredes irregulares com formações diverticulares, refluxo vesicoureteral bilateral grau V com acentuada ureterohidronefrose bilateral.....	53
<b>Figura 5 -</b>	Estrutura molecular do cloridrato de oxibutinina.....	59
<b>Figura 6 -</b>	Representação tridimensional da estrutura molecular da TBA.....	67
<b>Figura 7 -</b>	Ligação da TBA aos receptores de alta afinidade da junção neuromuscular dos neurônios colinérgicos de nevos motores periféricos.....	68
<b>Figura 8 -</b>	Internalização da molécula da TBA.....	68
<b>Figura 9 -</b>	Liberação normal do neurotransmissor.....	69

<b>Figura 10 -</b>	Bloqueio da liberação do neurotransmissor sob ação da TBA.....	69
<b>Figura 11 -</b>	Representação esquemática das três proteínas intracelulares que formam o complexo SNARE: a VAMP, a SNAP-25 e a Sintaxina.....	70
<b>Figura 12 -</b>	Esquema de injeção intradetrusora de TBA com preservação do trígono e cúpula vesical.....	72
<b>Figura 13 -</b>	Material utilizado para injeção intradetrusora de TBA. Observa-se cistoscópio 20F, agulha flexível 6F x 50cm e o medicamento diluído em 30ml de solução fisiológica 0,9% (1ml/10U) e acondicionado em 3 seringas de 10ml.....	91
<b>Figura 14 -</b>	A capacidade cistométrica máxima apresentou aumento significativo no grupo tratado com onabotulinumtoxina quando comparado ao grupo tratado com oxibutinina. *Teste de Mann-Whitney, $p < 0,001$ .....	105
<b>Figura 15 -</b>	A pressão detrusora máxima apresentou redução significativa no grupo tratado com onabotulinumtoxina quando comparado ao grupo tratado com oxibutinina. *Teste de Mann-Whitney, $p < 0,001$ .....	105
<b>Figura 16 -</b>	A complacência vesical apresentou aumento significativo no grupo tratado com onabotulinumtoxina quando comparado ao grupo tratado com oxibutinina. *Teste de Mann-Whitney, $p = 0,006$ .....	106

<b>Figura 17 -</b>	O número de episódios de perdas urinárias em 24h apresentou redução significativa no grupo tratado com onabotulinumtoxina quando comparado ao grupo tratado com oxibutinina. *Teste de Mann-Whitney, $p < 0,001$ .....	106
<b>Figura 18 -</b>	Os escores do Impacto Específicos dos Problemas Urinários do Qualiveen apresentaram redução significativa no grupo tratado com onabotulinumtoxina quando comparado ao grupo tratado com oxibutinina. *Teste de Mann-Whitney, $p < 0,001$ .....	107
<b>Figura 19 -</b>	Os escores do Índice de Qualidade de Vida do Qualiveen apresentaram aumento significativo no grupo tratado com onabotulinumtoxina quando comparado ao grupo tratado com oxibutinina. *Teste de Mann-Whitney, $p < 0,001$ .....	107

## *Lista de Tabelas*

---

	<i>Página</i>
<b>Tabela 1 -</b> Dados demográficos.....	98
<b>Tabela 2 -</b> Distribuição das etiologias das lesões medulares.....	98
<b>Tabela 3 -</b> Comparação do número de perdas urinárias em 24h dos parâmetros urodinâmicos e escores de qualidade de vida iniciais entre os grupos I e II.....	100
<b>Tabela 4 -</b> Bactérias isoladas durante avaliação inicial.....	101
<b>Tabela 5 -</b> Comparação do número de perdas urinárias em 24h dos parâmetros urodinâmicos e escores de qualidade de vida no grupo I inicial e após 24 semanas.....	102
<b>Tabela 6 -</b> Comparação do número de perdas urinárias em 24h dos parâmetros urodinâmicos e escores de qualidade de vida no grupo II inicial e após 24 semanas.....	103
<b>Tabela 7 -</b> Mudanças médias antes e após 24 semanas nos parâmetros urodinâmicos, número de perdas urinárias em 24h e escores de qualidade de vida entre os grupos I e II.....	104
<b>Tabela 8 -</b> Comparação da taxa de continência urinária após 24 semanas entre os grupos I e II.....	108
<b>Tabela 9 -</b> Comparação do número de episódios de infecções urinárias sintomáticas entre os grupos I e II.....	108

<b>Tabela 10 -</b>	Bactérias isoladas nos episódios de infecções urinárias sintomáticas.....	109
--------------------	---	-----

## *Resumo*

---

# *Resumo*

---

**Introdução:** O tratamento da incontinência urinária é aspecto importante no processo de reabilitação de pacientes portadores de lesão medular (LM).

**Objetivos:** Os objetivos desse estudo foram avaliar o impacto na qualidade de vida (QV) e nos parâmetros urodinâmicos de pacientes portadores de LM tratados com injeção intradetrusora de onabotulinumtoxina ou uso oral de oxibutinina.

**Pacientes e Métodos:** Sessenta e oito pacientes portadores de LM e hiperatividade detrusora neurogênica foram randomizados em dois grupos. Grupo I (n=34) receberam 15 mg/dia de cloridrato de oxibutinina por via oral e grupo II (n=34) foram tratados com injeção intradetrusora de 300U de onabotulinumtoxina em 30 pontos da parede vesical com preservação do trígono. Parâmetros urodinâmicos como capacidade cistométrica máxima (CCM), pressão detrusora máxima ( $P_{det,max}$ ) e complacência foram avaliados juntamente com escores de QV obtidos pelo questionário Qualiveen. As avaliações foram feitas antes da randomização dos pacientes, quatro, 12 e 24 semanas após início do tratamento. O nível de significância adotado foi de 5%. **Resultados:** Sete pacientes não completaram o estudo. Dos 61 pacientes, 49 pertenciam ao sexo masculino (80,3%) com idade média de 31,84 (DP  $\pm$  8,73) anos no grupo I e 33,54 (DP  $\pm$  11,86) anos no grupo II,  $p=0,839$ . Após 24 semanas, o aumento médio da CCM no grupo I foi de 126,24 (DP  $\pm$  62,22) ml e de 289,25 (DP  $\pm$  134,52) ml no grupo II,

$p < 0,001$ . A  $P_{det_{max}}$  apresentou redução média de 21,09 (DP  $\pm$  19,95) cm H<sub>2</sub>O no grupo I e de 48,75 (DP  $\pm$  29,34) cm H<sub>2</sub>O no grupo II,  $p < 0,001$ . A complacência vesical apresentou aumento médio de 6,85 (DP  $\pm$  5,13) ml/cm H<sub>2</sub>O no grupo I e de 25,82 (DP  $\pm$  24,00) ml/cm H<sub>2</sub>O no grupo II,  $p = 0,006$ . O número de perdas urinárias em 24h apresentou diminuição média de 2,34 (DP  $\pm$  1,89) episódios no grupo I e de 7,55 (DP  $\pm$  3,52) episódios no grupo II,  $p < 0,001$ . Os escores do impacto específico dos problemas urinários do questionário Qualiveen apresentaram redução média de 0,26 (DP  $\pm$  0,33) no grupo I e de 1,48 (DP  $\pm$  0,70) no grupo II,  $p < 0,001$ . Os escores do índice de qualidade de vida apresentaram aumento médio de 0,12 (DP  $\pm$  0,26) no grupo I e de 0,63 (DP  $\pm$  0,45) no grupo II,  $p < 0,001$ .

**Conclusão:** A injeção intradetrusora de onabotulinumtoxina e a administração oral de oxibutinina promoveram melhora significativa nos parâmetros urodinâmicos e na qualidade de vida de pacientes portadores de hiperatividade detrusora devido a LM. Porém, a comparação dos dois tratamentos demonstrou que a onabotulinumtoxina apresentou resposta significativamente melhor quando comparada à oxibutinina.

# *Abstract*

---

# *Abstract*

---

**Introduction:** The treatment of urinary incontinence is an important issue in the rehabilitation of patients with spinal cord injury (SCI). **Objectives:** The goals of this study were to evaluate the impact on Quality of Life (QoL) and urodynamic parameters on patients with SCI who were treated with intradetrusor injections of onabotulinumtoxinA or oral oxybutynin. **Patients and Methods:** Sixty-eight patients with SCI and neurogenic detrusor overactivity were randomized into two groups. Patients in Group I (n=34) received 15 mg/day oxybutynin orally, and patients in Group II (n=34) were treated with intradetrusor injections of 300U onabotulinumtoxinA into 30 different segments of the urinary bladder wall, sparing of the trigone. Urodynamic parameters such as maximum cystometric capacity (MCC), maximum detrusor pressure ( $P_{det_{max}}$ ) and bladder compliance were evaluated, and QoL scores were obtained by applying the Qualiveen questionnaire. Evaluations were performed prior to randomisation and at 4, 12 and 24 weeks of treatment. The significance level was set at 5%. **Results:** Seven patients did not complete the study. Of the 61 patients, 49 (80.3%) were male. The mean age of patients was 31.84 (SD  $\pm$  8.73) years old in group I and 33.54 (SD  $\pm$  11.86) years old in group II (p=0.839). After 24 weeks, the mean increase in MCC in group I was 126.24 (SD  $\pm$  62.22) mL compared to 289.25 (SD  $\pm$  134.52) mL in group II (p<0.001). We determined a mean decrease of 21.09 (SD  $\pm$  19.95)

cm H<sub>2</sub>O in Pdet<sub>max</sub> in group I compared to 48.75 (SD ± 29.34) cm H<sub>2</sub>O in group II (p<0.001). Furthermore, the mean increase in bladder compliance was 6.85 (SD ± 5.13) mL/cm H<sub>2</sub>O in group I compared to 25.82 (SD ± 24.00) mL/cm H<sub>2</sub>O in group II (p=0.006). A mean decrease in 24-hour urine leakage of 2.34 (SD ± 1.89) episodes occurred in group I, with a mean decrease of 7.55 (SD ± 3.52) episodes in group II (p<0.001). Scores in the Qualiveen questionnaire that focused on the specific impact of urinary dysfunction were decreased by a mean of -0.26 (SD ± 0.33) in group I and -1.48 (SD ± 0.70) in group II (p<0.001). Importantly, the Qualiveen scores related to the QoL index increased by a mean of 0.12 (SD ± 0.26) in group I and 0.63 (SD ± 0.45) in group II (p<0.001). **Conclusions:** Both intradetrusor injections of onabotulinumtoxinA and oral administration of oxybutynin resulted in a significant improvement in urodynamic parameters and QoL in patients with detrusor overactivity due to SCI. However, a comparison of the two treatments showed a significantly improved response with onabotulinumtoxin. A compared to oxybutynin.

## ***Introdução***

---

# *1. Introdução*

---

A lesão medular (LM) traumática é um evento grave na vida de uma pessoa e apresenta grande impacto em suas famílias. Segundo Sir Ludwig Guttmann, o grande pioneiro no campo da reabilitação de pacientes lesados medulares, a LM grave é, indubitavelmente, um dos maiores desastres na vida de uma pessoa (1).

A incidência anual varia, mundialmente, de 12,1 a 57,8 casos por milhão de habitantes (2). Nos países em desenvolvimento, a taxa de incidência é menor quando comparada aos desenvolvidos (1). Isso pode ser atribuído a diferentes métodos de amostragem como, por exemplo, a não inclusão de dados pré-hospitalares. Outro fator seria a grande discrepância na acurácia dos diagnósticos médicos do traumatismo raquimedular. As técnicas diagnósticas em países desenvolvidos são mais acuradas e uma lesão pequena com sintomas leves poderia, muitas vezes, ser negligenciada em países em desenvolvimento (1).

Embora existam inúmeros programas de prevenção e conscientização da população a respeito da LM, não há evidências de que a incidência esteja diminuindo (3). A incidência das LM traumáticas tem se mantido estável nas três últimas décadas (4).

No ano de 2007, estimou-se que entre 227.080 a 300.938 pessoas eram portadoras de LM nos Estados Unidos da América (EUA) e que 12.000 novos

casos surgiriam a cada ano (1). A média de idade em que a LM ocorre é 31 anos sendo 82% das vítimas do sexo masculino, a relação homens/mulheres é 3 a 4:1 (5).

Os acidentes automobilísticos são responsáveis por 45% das lesões, enquanto quedas, acidentes com arma de fogo e práticas esportivas representam 22%, 16% e 13%, respectivamente (6).

Estima-se que 9,7 bilhões de dólares americanos sejam gastos, anualmente, com esse grupo de pacientes (7).

Aproximadamente 85% das LM ocorrem na altura ou acima do 12<sup>o</sup> segmento torácico (T12) (8). Cinquenta e cinco por cento dos pacientes desenvolvem tetraplegia e 45% paraplegia. Lesões incompletas são ligeiramente mais frequentes que as completas, 53,8% e 46,2%, respectivamente (9).

A LM traumática não apenas leva a sérias incapacidades físicas, mas também leva a disfunções em muitos órgãos e sistemas, como respiratório, gastrointestinal, sistema nervoso autonômico, urinário, pele, ossos e articulações (1).

Alterações psicológicas, como depressão e ansiedade, são muito frequentes. Estima-se que 20% dos pacientes portadores de LM apresentam depressão e que a probabilidade deles cometerem suicídio é de duas a seis vezes maior do que na população geral (10).

No passado, a insuficiência renal era a principal causa de morte em portadores de LM (11, 12). O tratamento das alterações urológicas associadas à LM mudou radicalmente no último século. A melhora nos cuidados urológicos diminuíram as taxas de complicações urinárias como causa de morte nesse grupo de pacientes (13, 14).

A taxa de mortalidade diretamente relacionada a problemas renais reduziu de 80% na Primeira Guerra Mundial para 40% na Segunda Guerra Mundial e 25% na Guerra da Coreia (15). Em veteranos paraplégicos da Guerra do Vietnã, a taxa de mortalidade, após 15 anos de seguimento, foi de 20% (16).

A criação de centros especializados no tratamento de pacientes com LM, utilização de cateteres vesicais, introdução do cateterismo vesical intermitente, melhora do controle das infecções urinárias, uso do estudo urodinâmico e melhoria no tratamento da litíase urinária contribuíram sobremaneira para a redução das taxas de mortalidade (17). De Vivo et al. (18) relataram taxa de mortalidade relacionada à doença renal em 3%.

As causas de morte em ordem decrescente em pacientes com LM são pneumonia, septicemia, câncer, doença cardíaca isquêmica, doenças do trato urinário e suicídio, indicando que os modernos cuidados urológicos têm reduzido à morbidade e mortalidade desses pacientes (19).

## 1.1. Fisiopatologia da Lesão Medular

Após a LM, há um período denominado de choque medular (20). Caracteriza-se por perda das funções sensitivas, motoras e reflexas abaixo do nível da lesão levando a um quadro de paralisia flácida (9, 21). Em média, o choque medular dura de 4 a 12 semanas (20, 22, 23). Há uma falta de consenso sobre os sinais clínicos que definem a duração dessas alterações. O aparecimento do reflexo bulbocavernoso, a recuperação dos reflexos tendinosos profundos ou o retorno da atividade reflexa do detrusor são considerados, por diversos autores, como o final da fase do choque medular (24).

Para Ditunno et al. (20), o choque medular consiste de 4 fases: arreflexia ou hiporreflexia (0-24 horas), retorno inicial dos reflexos (1-3 dias), hiperatividade precoce (4 dias–1 mês) e espasticidade (1-12 meses). Essas alterações fisiopatológicas foram descritas pela primeira vez por Whytt em 1750 e, mais tarde, o termo “choque medular” foi introduzido na literatura por Hall em 1841 (24).

Durante o choque medular, a retenção urinária é frequente devido à acontratilidade detrusora (AD) (25) sendo necessária a instalação de cateter para promover drenagem vesical adequada, pelo menos até a estabilização do quadro clínico do paciente (26, 27).

A atividade reflexa do detrusor surge de duas a 12 semanas após a LM, mas, em alguns casos, esse período pode ser de seis a 12 meses (9). Essa

atividade emerge de uma via reflexa espinal capaz de mediar uma micção autonômica como resultado da hiperatividade detrusora (HD) (20, 28).

Embora o nível da lesão neurológica não possa prever a fisiopatologia com exatidão, 95% pacientes após lesão cervical ou torácica desenvolvem HD podendo estar associada à dissinergia detrusor-esfincteriana (DDE) (9, 29, 30).

Kaplan et al. (31) relataram os achados urodinâmicos em 489 pacientes com LM. Pacientes com lesão em nível cervical 15% apresentavam AD enquanto 85% tinham diagnóstico de HD associada à DDE. No grupo com LM no nível torácico, 90% apresentavam HD com DDE. Nos pacientes com lesão em nível lombar o padrão urodinâmico foi de 40% AD, 30% com HD e 30% com HD associada à DDE. As lesões localizadas no segmento sacral da medula não produziram nenhuma alteração urodinâmica em um pequeno número de pacientes. Porém, 64% evoluíram com AD. Esse estudo concluiu que embora haja uma correlação geral entre o nível neurológico da lesão e os sintomas do trato urinário inferior, isso não foi sempre específico.

Pacientes com pressão de perda do detrusor acima de 40 cm H<sub>2</sub>O apresentam maior risco de deterioração do trato urinário superior comparado àqueles com pressões inferiores (32).

Os objetivos do tratamento urológico em pacientes portadores de LM são a prevenção de complicações através do estabelecimento de efetiva drenagem urinária, preservação da função renal, obtenção de continência urinária e

manutenção de melhor qualidade de vida (QV) no sentido de reintegrá-los na comunidade (14, 26, 33-38).

A LM afeta o trato urinário inferior e pode resultar em piora do esvaziamento vesical, incontinência urinária, infecção, litíase, refluxo vesicoureteral, ureterohidronefrose, cicatrizes renais e insuficiência renal, figuras 1-4 (39, 40).



**Figura 1: Radiografia de pelve de paciente portador de paraplegia. Observa-se a presença de volumosos cálculos em topografia de bexiga.**



**Figura 2: Cálculos urinários retirados através de cistolitotomia de paciente portador de paraplegia**



**Figura 3: Radiografia de abdome de paciente portador de paraplegia. Observa-se a presença de volumosos cálculos coraliformes completos bilateralmente**



**Figura 4: Uretrocistografia de paciente portador de tetraplegia. Observa-se a presença de bexiga com paredes irregulares com formações diverticulares, refluxo vesicoureteral bilateral grau V com acentuada ureterohidronefrose bilateral.**

Pacientes com LM acima do sexto segmento torácico (T6) podem, frequentemente, apresentar a disreflexia autonômica (DA) que é caracterizada por sinais e sintomas decorrentes da interrupção do controle dos centros medulares simpáticos pelo sistema nervoso central (SNC) (24). É uma síndrome em que há uma descarga simpática maciça devido a um estímulo abaixo do nível da lesão sendo a distensão e manipulação da bexiga e intestino fatores, frequentemente, determinantes (41).

A DA foi observada por Anthony Bowlby em 1890 e descrita por Guttman e Whiteridge em 1947 (24). Sua incidência varia de 48% a 90% nos pacientes com LM acima de T6 podendo ser observada, em alguns casos, em lesões mais baixas como em lesões ao nível do décimo segmento torácico (T10) (23, 42).

A morbidade da DA está associada à hipertensão arterial que pode causar hemorragia intracerebral, subaracnóidea e retiniana, infarto do miocárdio, edema pulmonar ou convulsões (43). Esse fenômeno é característico da fase crônica da LM, mas pode estar presente alguns meses após a lesão (22).

A DA é definida como o aumento da pressão arterial de 20 mmHg da pressão arterial (PA) de repouso em pacientes portadores de LM (44). Há uma constelação de sintomas além da hipertensão que incluem cefaléia e piora visual devido vasodilatação cerebral, palidez cutânea abaixo do local da LM, piloereção devido a atividade simpática, bradicardia reflexa, sudorese profusa e vasodilatação acima do nível da lesão devido, atividade parassimpática (24).

O desenvolvimento de tumores vesicais em pacientes com LM é um fenômeno bem reconhecido (45). O risco relativo de tumores vesicais é de 16-28 vezes maior que a população geral, sendo o carcinoma de células escamosas significativamente mais frequente que o carcinoma de células transicionais (46-49).

Estudos prévios têm identificado fatores de risco potenciais para tumores de bexiga em pacientes com LM. Esses têm incluído a cateterização vesical crônica (> 10 anos), infecções urinárias e litíase vesical frequentes (50, 51).

## **1.2. Tratamento da hiperatividade detrusora**

Com a introdução do cateterismo vesical intermitente limpo (CVIL) na década de 70 por Lapidès et al. (52) e o uso de drogas anticolinérgicas, tem se observado um importante declínio na deterioração do trato urinário superior (44, 53).

O CVIL é uma técnica manual para esvaziar a bexiga. Quatro a seis vezes ao dia os pacientes, ou seus cuidadores, inserem um cateter via uretra para drenar a bexiga e em seguida o remove. Isso representa uma estratégia de cuidado, em longo prazo, benéfica, especialmente se iniciada o mais precocemente possível (33).

Essa técnica pode melhorar a continência urinária (54, 55), reduzir as infecções do trato urinário (ITU) (56), melhorar a função renal (57), prevenir a hiperdistensão vesical como também a deterioração do trato urinário superior (33).

O CVIL revolucionou o tratamento de pacientes portadores de LM (58-60). É considerado o padrão-ouro como método de drenagem vesical (57, 58, 60, 61). Apresenta incidência significativamente menor de complicações urológicas quando comparado à cateterização crônica (62). Os traumatismos uretrais seguidos de estenose são eventos adversos relativamente raros associados ao CVIL (33, 63).

O uso de cateterização vesical crônica, uretral ou suprapúbica, aumenta significativamente o risco de insuficiência renal, formação de cálculos renais e vesicais, fístulas, estenoses de uretra, erosão uretral e neoplasia de bexiga (58).

Maynard e Diokno (64) relataram taxa de adesão ao CVIL em 86%. Kessler et al. (65), após avaliação de 101 pacientes, observaram que 78% desses referiram que o método era fácil ou muito fácil de realizar e 87% acreditavam que esse interferia pouco ou quase nada com o trabalho ou atividades diárias. As mulheres referem que o procedimento é mais penoso e desconfortável do que para os homens (36, 66). O acesso ao meato uretral em mulheres, principalmente as cadeirantes, representa um desafio (65).

Yavuzer et al. (61) encontraram taxa de adesão de apenas 52% ao CVIL após 24 meses de seguimento dos pacientes após terem cumprido programa de reabilitação. Principalmente as mulheres e os pacientes tetraplégicos optaram pela cateterização vesical crônica.

O CVIL é uma técnica aceitável para a maioria dos pacientes após treinamento cuidadoso. A privacidade é um fator fundamental, principalmente se ele puder ser realizado sem o auxílio dos cuidadores estando associado com menor incidência de depressão e menores taxas de interrupção do procedimento (33).

Os relacionamentos íntimos são importantes para pacientes com bexiga neurogênica. Fatores afetando a QV incluem o relacionamento dos pacientes com seus parceiros e, em homens, a inconveniência da incontinência urinária está associada com insatisfação sexual (67). O tratamento bem sucedido da bexiga pode fazer uma grande diferença para a vida sexual do paciente. Ku et al. (68), relataram que a atividade sexual foi mais comum em pacientes capazes de realizar o autocateterismo.

O CVIL apresenta outros efeitos benéficos como melhora da imagem corporal e autoestima garantindo uma boa QV. Kessler et al. (65) relataram melhora na QV em mais de 60% dos pacientes em uso dessa modalidade de esvaziamento vesical. Recentemente, Girotti et al. (69) relataram que o CVIL apresentou uma taxa de adesão, após um ano, de 61,7%.

Contrariamente, Oh et al. (70) observaram redução na QV de pacientes portadores de LM em uso do CVIL após análise dos escores do questionário SF-36. Esses dados devem ser analisados com cautela porque os autores incluíram indivíduos saudáveis no grupo controle.

A QV reduzida parece não ser devido ao CVIL, mas à doença neurológica subjacente especialmente considerando que os pacientes com LM apresentam QV significativamente menor, quando comparados com a população geral (71).

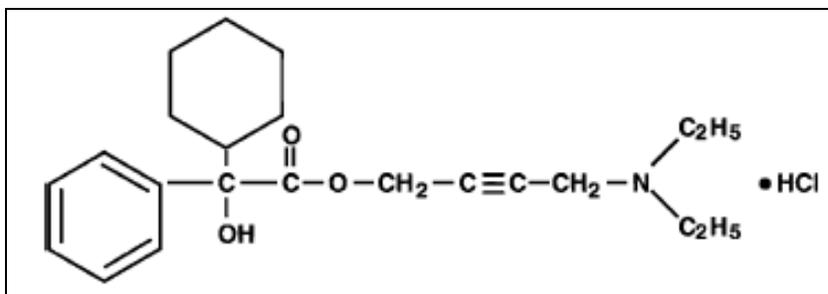
Associado ao CVIL, o uso de drogas antimuscarínicas é considerado o tratamento de primeira linha para pacientes portadores de HD (28, 35, 59, 62, 72-80).

A oxibutinina tem uma longa história de segurança e eficácia, comportando-se como um agente antimuscarínico não seletivo (81). Desenvolvida e patenteada por Majewski et al. em 1965, foi aprovada dez anos depois pelo Food and Drug Administration (FDA) nos EUA para uso em bexigas neurogênicas e em crianças portadoras de enurese acima de cinco anos de idade (82).

A oxibutinina tornou-se o agente farmacológico mais usado para o tratamento da bexiga hiperativa (83, 84). Permanece o padrão-ouro com o qual novas drogas são comparadas, uma vez que a eficácia sobre o placebo tenha sido estabelecida (85, 86).

Do ponto de vista estrutural, a oxibutinina é uma amina terciária com propriedades antimuscarínica, espasmolítica e anestésica local (82, 83, 85-90). Os efeitos espasmolítico e anestésico local no detrusor são aproximadamente 500 vezes mais fracos que o efeito antimuscarínico (84). Sua estrutura molecular está demonstrada na Figura 5.

A oxibutinina atua como um antagonista competitivo da acetilcolina (ACh). Apresenta maior afinidade para receptores muscarínicos M<sub>1</sub> e M<sub>3</sub> e uma seletividade dez vezes maior para os receptores M<sub>3</sub> sobre os M<sub>2</sub> (85, 86, 91).



**Figura 5: Estrutura molecular do cloridrato de oxibutinina.**  
*Modificado de Diokno e Ingber (82)*

A formulação de liberação imediata é rapidamente absorvida a partir do intestino em 30-60 minutos (86) com meia-vida plasmática, aproximadamente, de duas horas, embora haja grande variação individual (92). Em seguida, sofre extenso metabolismo hepático via enzima CYP3A4 que faz parte do sistema citocromo P-450 em inúmeros metabólitos (90).

O principal metabólito é N-destil-oxibutinina que ocorre em uma concentração no plasma cinco a 12 vezes maior que a oxibutinina inalterada, particularmente após administração oral, apresentando maior afinidade pela glândula parótida (84). Porém, nos receptores muscarínicos vesicais, a afinidade de ambos é similar (85).

A oxibutinina e o N-destil-oxibutinina são compostos altamente lipofílicos, propriedade que permite rápida absorção, mas também permite a passagem pela

barreira hematoencefálica e, potencialmente, causa efeitos adversos no SNC (86). A alta lipofilicidade, neutralidade e pequeno tamanho molecular da oxibutinina permitem que ela cruze a barreira hematoencefálica mais rapidamente (93).

Menos de 0,1% da oxibutinina de liberação imediata é eliminada de forma inalterada na urina quando administrada por via oral (86).

A dose recomendada da oxibutinina de liberação imediata é 5 mg administrada por via oral (VO) três a quatro vezes ao dia para adultos (94) e 0,2-0,3 mg/kg/dia para crianças (72, 92). Setenta e quatro por cento dos pacientes portadores de HD de origem neurogênica necessitam de doses mais altas de oxibutinina quando comparados com portadores de HD de origem idiopática (95).

Para significativa parcela de pacientes portadores de LM e HD o tratamento com antimuscarínicos é ineficaz ou intolerável devido aos efeitos colaterais sistêmicos (28, 62, 75, 78, 83). Boca seca, obstipação, borramento visual, fraqueza, sonolência, nervosismo, piora cognitiva, diarreia, náuseas e taquicardia são efeitos colaterais relatados por mais de 80% dos pacientes usuários de oxibutinina de liberação imediata administrada por via oral (92, 96).

Boca seca apresenta incidência variando de 17% a 97% quando a droga analisada é a oxibutinina de liberação imediata (85, 91). Isso se deve à ação antagonista nos receptores  $M_3$  que regulam a secreção salivar na parótida (85, 97). Está associada à taxa de 25% de interrupção do uso da droga (90).

A adesão, em longo prazo, à oxibutinina de liberação imediata administrada por via oral é baixa. Após três meses, 91% dos pacientes permanecem usando a

droga. Após um ano, essa taxa reduz para 18% (86). Gopal et al. (98) relataram taxa de interrupção do uso da droga de 71% após seis meses em mulheres com bexiga hiperativa.

As contraindicações do uso da oxibutinina e de outros antimuscarínicos incluem retenção urinária, motilidade gástrica severamente reduzida e glaucoma de ângulo fechado (86).

Apesar da baixa adesão e tolerabilidade, vários estudos controlados têm demonstrado que a oxibutinina é efetiva em controlar a HD e melhorar a QV (92).

Thüroff et al. (99) sumarizaram 15 estudos controlados e randomizados avaliando 476 pacientes tratados com oxibutinina. A média na redução dos episódios de incontinência foi de 52% e 33% referiram redução na frequência urinária em 24h. Melhora subjetiva foi relatada em 74% enquanto 70% dos pacientes referiram efeitos colaterais.

Amarenco et al. (100) utilizaram 7,5 e 15mg/dia de oxibutinina e verificaram melhora significativa da QV em um grande estudo multicêntrico aberto. Nesse estudo com mulheres portadoras de bexiga hiperativa, a adesão foi de 97% e apenas 8% referiram efeitos colaterais.

Stöhrer et al. (101) relataram efeito da oxibutinina na dose de 15mg/dia durante três semanas em 131 pacientes com diagnóstico de HD, sendo 122 deles portadores de LM. Os autores referiram aumento significativo na capacidade cistométrica máxima. Com relação à pressão detrusora máxima, redução significativa também foi verificada. A complacência vesical apresentou significativo

aumento. O número de episódios de perdas urinárias em 24h apresentou redução significativa.

Até recentemente, eram relatadas poucas opções para tratar pacientes refratários à terapia com anticolinérgicos por VO.

O uso da oxibutinina intravesical com objetivo de reduzir os efeitos colaterais sistêmicos é recomendado por vários autores (87, 89, 102, 103), mas a adesão dos pacientes mostra-se baixa (104). Em um grupo selecionado de pacientes, a oxibutinina transdérmica mostrou-se eficaz e bem tolerada (62).

A utilização de antimuscarínicos de liberação lenta como a própria oxibutinina, em formulação específica, a tolterodina, a darifenacina e a propiverina são efetivos no controle da HD bem como melhor toleradas pelos pacientes (105). Outras substâncias, como a solifenacina e a fesoterodina, aprovadas para uso na HD idiopática, ainda encontram-se em investigação em pacientes com lesões neurológicas, principalmente devido lesão medular (105).

Amend et al. (106), relataram melhora significativa nos parâmetros urodinâmicos e no número de episódios de incontinência em um grupo de pacientes, predominantemente com LM, tratados com uma combinação de diferentes antimuscarínicos em altas doses (tolterodina/oxibutinina, trospium/tolterodina, oxibutinina/trospium).

Natalin et al. (107), combinaram 3 diferentes drogas (terapia tríplice) incluindo um antidepressivo tricíclico, um alfa-bloqueador e um antimuscarínico.

Os autores demonstraram ser um tratamento efetivo e bem tolerado em pacientes com HD neurogênica refratária.

A utilização intravesical de vaniloides, como capsaicina e resinferatoxina, resulta em melhora sintomática e nos parâmetros urodinâmicos em 53% e 74%, respectivamente, em seguimento de três meses (108). Em longo prazo, a resinferatoxina mostrou-se inferior à toxina botulínica tipo A (TBA) nos pacientes com HD neurogênica (109).

A neuromodulação sacral, apesar da evolução das técnicas cirúrgicas do implante e da tecnologia do estimulador, permanece uma opção invasiva, de alto custo e com altas taxas de complicações (110). O consenso é que pacientes com HD idiopática são mais favorecidos que os pacientes com doenças neurológicas (110).

Recentemente, Sievert et al. (28) relataram que a neuromodulação sacral precoce preveniu incontinência urinária pós LM completa em seis pacientes em seguimento médio de 26,2 meses. Os autores relataram que a neuromodulação sacral bilateral durante a fase de acontratilidade vesical pode preservar a neuroplasticidade por impedir ativação das fibras-C, responsáveis pela HD. Essas observações são muito recentes e com número pequeno de pacientes, portanto, requerem mais estudos.

A rizotomia sacral seletiva, associada ou não ao uso de estimulador de raízes ventrais, pode aumentar a capacidade vesical e melhorar a continência urinária em um grupo selecionado de pacientes (111-113). Porém, o procedimento

está associado a complicações como disfunção erétil, alterações esfinterianas do reto e bexiga, bem como atrofia de membros inferiores (114).

Com objetivo de tornar a rizotomia minimamente invasiva, Mulcahy e Young (115, 116) relataram o uso da radiofrequência (RF) para ablação percutânea das raízes S3. Utilizaram a temperatura de 70 °C durante três minutos. Foi observado aumento da capacidade vesical em 70% dos pacientes.

Ferreira et al. (117) trataram oito pacientes portadores de LM através da rizotomia sacral percutânea por RF como descrita por Mulcahy e Young (115,116), mas com uso de eletrodo de menor calibre, 22F. Os autores relataram melhora da continência urinária em 75% dos pacientes. Um paciente apresentou disfunção erétil após o procedimento. A HD apresentou recidiva em todos os pacientes na avaliação de 12 meses.

Sahai et al. (8) desencorajam o uso da rizotomia sacral por ser um procedimento destrutivo, irreversível podendo resultar na perda das ereções reflexas e o reflexo da defecação.

A ampliação vesical é considerada o tratamento de escolha para pacientes com HD refratários ao tratamento conservador (118, 119). Caracteriza-se por ser um procedimento altamente invasivo, irreversível e associado a complicações cirúrgicas precoces e eventos adversos em longo prazo, como alterações metabólicas que podem piorar a função renal, formação de cálculos, risco de perfuração e surgimento de neoplasias (59, 120, 121). A taxa de novas intervenções também se mostra elevada (122).

O uso TBA aplicada diretamente no detrusor tem ganhado destaque nos últimos anos. Os primeiros estudos com injeção intradetrusora demonstraram resultados promissores do ponto de vista clínico e urodinâmico (123-125).

A toxina botulínica (TB) foi identificada em 1897 pelo belga Pierre Emile van Ermengem (126-128). Hermann Sommer, pesquisador da Universidade da Califórnia em San Francisco, isolou, na década de 20, a toxina em forma purificada e estável. Porém, somente em 1946, Schantz conseguiu purificá-la em forma cristalina (128).

Na década de 50, Vernon Brooks observou que a TB, quando injetada em músculo hiperativo, bloqueava a liberação da ACh a partir das terminações nervosas pré-sinápticas induzindo paralisia reversível do músculo. A partir dessas observações, despertou-se o interesse pela TB como novo agente terapêutico potencial (128).

Em 1973, o oftalmologista Alan Scott publicou o primeiro estudo sobre o efeito da TB no músculo reto lateral de macacos. Em 1981, o mesmo autor publicou o primeiro relato de aplicação no tratamento do estrabismo (128).

Desde que o FDA aprovou a TBA (Botox<sup>®</sup>, Allergan), em 1989, para o tratamento de estrabismo, bléfaroespasma essencial e desordens do VII nervo craniano, a experiência mundial tem demonstrado que esse agente terapêutico é seguro e eficaz para numerosas indicações (128).

A TB é uma neurotoxina produzida pelo *Clostridium botulinum*, bactéria anaeróbica gram-positiva (59, 121, 123, 127, 129-132). É a substância mais tóxica

para o homem encontrada na natureza, causando paralisia flácida da musculatura esquelética devido ao bloqueio pré-sináptico da liberação da ACh (130, 133).

Um único grama da toxina cristalizada dispersado e inalado mataria mais de um milhão de pessoas, embora fatores técnicos dificultem essa disseminação (129). A dose letal TB para humanos não é conhecida, mas pode ser estimada a partir de estudos em primatas. Extrapolando para humanos, a dose letal para uma pessoa de 70kg seria, aproximadamente, 0,09-0,15mcg por via endovenosa ou intramuscular, 0,70-0,90mcg por via inalatória e 70mcg por via oral (129).

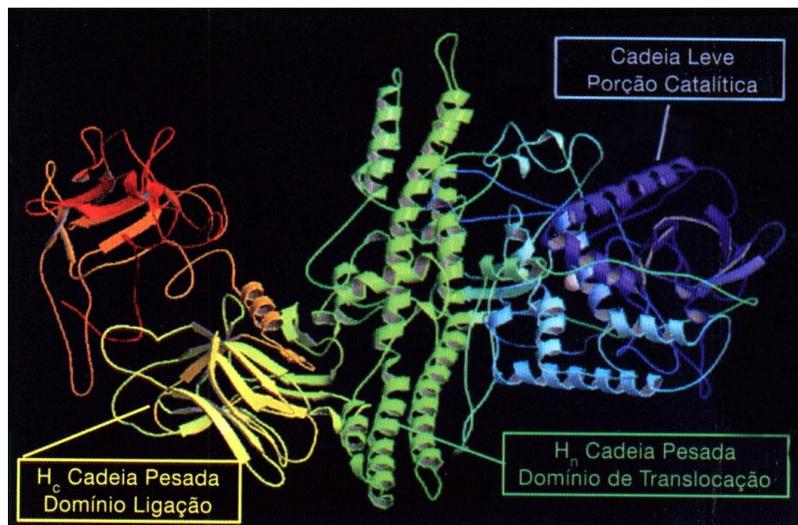
A potência da TBA para uso terapêutico é calculada usando-se um modelo em camundongos. Uma unidade (U) de TBA é definida como a quantidade necessária para matar 50% ( $DL_{50}$ ) de um grupo de camundongos fêmeas da raça Swiss-Webster com peso variando entre 18g e 20g (134). A dose letal equivalente em humanos permanece desconhecida, mas estima-se que seriam necessárias 3.500 U para matar um homem de 104kg (134).

Estudos de farmacocinética com TB não são factíveis em humanos. Porém, estudos em animais têm demonstrado que, após a injeção no músculo esquelético, há uma lenta difusão muscular do complexo seguido por rápido metabolismo sistêmico e eliminação urinária (60% eliminado dentro de 24 horas). A meia-vida é de, aproximadamente, 10 horas (135).

A TB apresenta sete sorotipos distintos, mas estruturalmente similares. Os tipos são A, B, C, D, E, F e G. Apenas os tipos A e B têm aplicações clínicas (127,

129, 130). Todos os sorotipos têm uma sequência básica comum com algumas variações nas sequências de aminoácidos (130).

Do ponto de vista estrutural, a TBA é um polipeptídeo composto de duas cadeias, uma leve de 50kDa e outra pesada de 100kDa, unidas através de ponte dissulfeto com um átomo de zinco associado (127, 129, 130), figura 6.

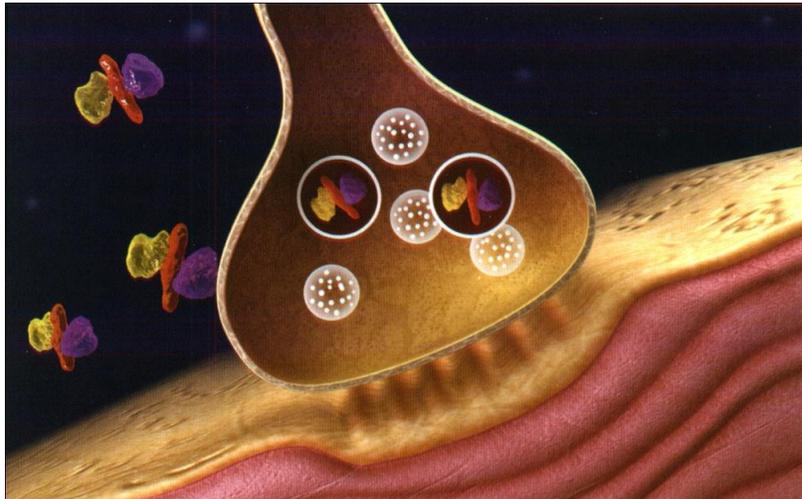


**Figura 6 - Representação tridimensional da estrutura molecular da TBA. Modificado de Arnon et al. (129).**

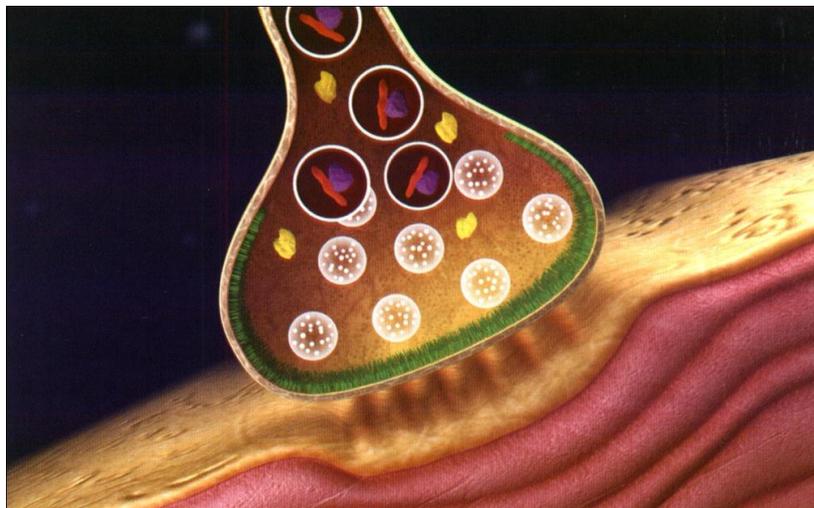
A base de sua fenomenal potência é enzimática. A TBA é uma zinco-proteinase que quebra uma ou mais das proteínas de fusão que liberam a ACh na junção neuromuscular (129).

A cadeia leve é a porção verdadeiramente ativa da molécula que quebra proteínas-alvo intracelularmente, dando à droga seu efeito. A cadeia pesada é anexada ao sítio de reconhecimento da molécula ligando à terminação nervosa pré-sináptica (figura 7) e entra na célula por endocitose (figura 8).

Uma vez a toxina botulínica estando dentro da célula, a ponte dissulfeto é quebrada e a cadeia leve é translocada para fora da vesícula endocitótica, dentro do citoplasma, interrompendo a exocitose da ACh (130).



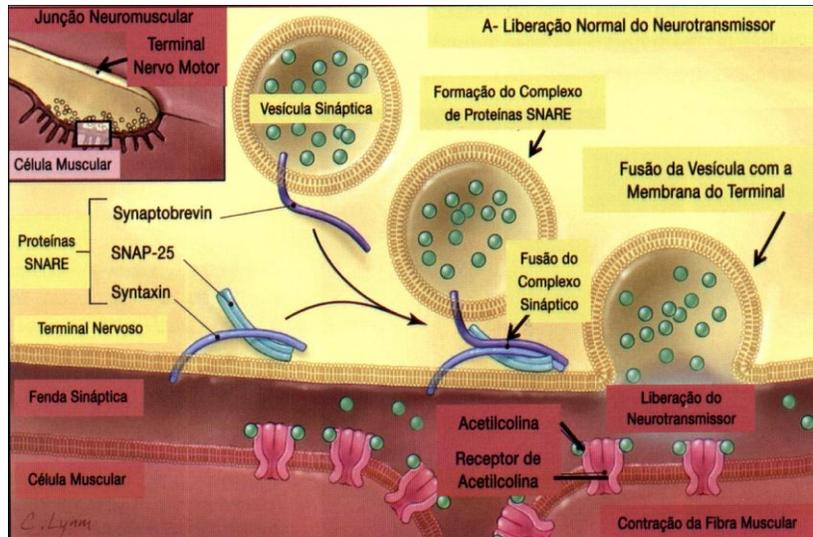
**Figura 7 – Ligação da TBA aos receptores de alta afinidade da junção neuromuscular dos neurônios colinérgicos de nervos motores periféricos. Modificado de Arnon et al. (129)**



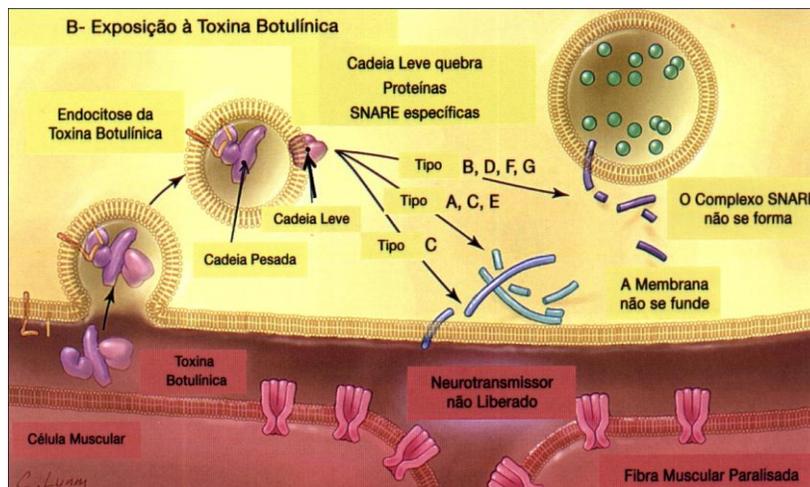
**Figura 8 – Internalização da molécula da TBA. Modificado de Arnon et al. (129)**

O processo de exocitose da ACh é complexo e requer a ligação das proteínas de membrana da vesícula sináptica (que contém o neurotransmissor) às

proteínas plasmáticas que desencadeiam o processo exocítico após a despolarização da membrana e influxo de cálcio, figuras 9 e 10 (129).



**Figura 9 – Liberação normal do neurotransmissor. Modificado de Arnon et al. (129)**

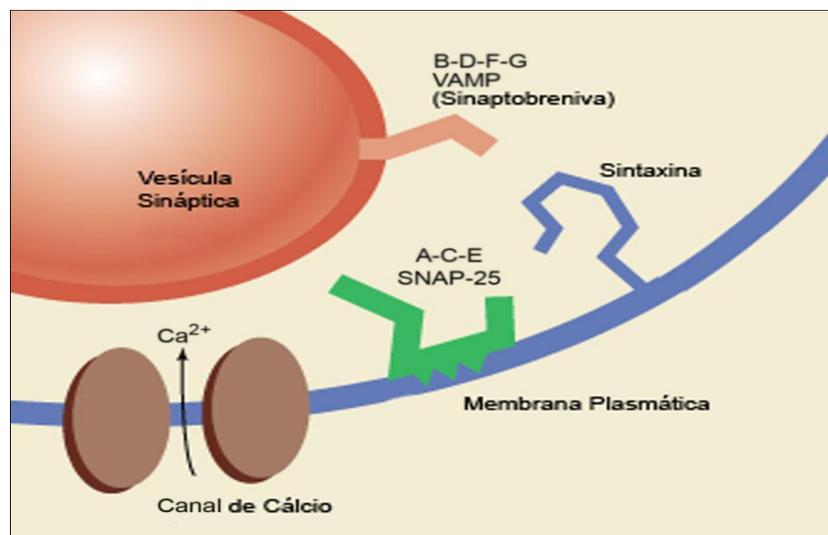


**Figura 10 – Bloqueio da liberação do neurotransmissor sob ação da TBA. Modificado de Arnon et al. (129)**

Três proteínas são críticas nesse processo. A sinaptobrevina que está localizada na membrana da vesícula sináptica (VAMP); proteína relacionada à membrana sináptica de 25kDa (SNAP-25) e a syntaxina, que está localizada na membrana plasmática da terminação nervosa pré-sináptica (129), figura 11.

Juntas elas produzem o fator solúvel N-etilmaleínide-sensível anexado ao complexo receptor de membrana (SNARE). A interrupção da formação desse complexo interferirá no processo de exocitose da ACh e, conseqüentemente, na estimulação dos receptores pós-sinápticos (130).

Diferentes sorotipos de TB interferem no complexo SNARE em diferentes pontos. As toxinas tipo A, C e E quebram a proteína SNAP-25 na membrana plasmática enquanto as toxinas B, D F e G quebram a proteína VAMP na vesícula da membrana sináptica. Quando isso ocorre, o complexo SNARE não pode ser formado e as vesículas contendo ACh não podem ser liberadas (130),



**Figura 11: Representação esquemática das três proteínas intracelulares que formam o complexo SNARE: a VAMP, a SNAP-25 e a Sintaxina. Modificado de Nitti (130)**

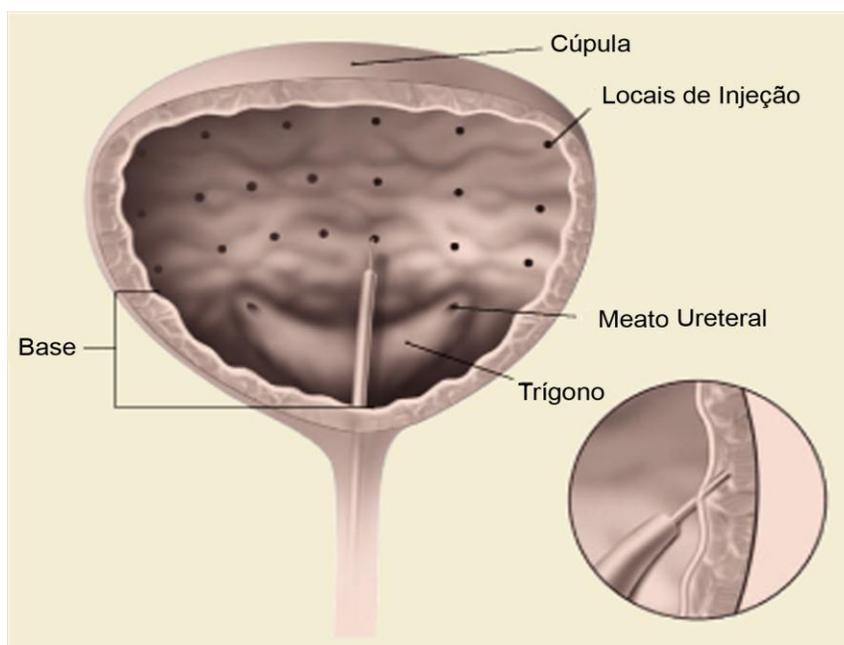
O subtipo A foi o primeiro aprovado para uso clínico pelo FDA com o nome Botox<sup>®</sup> (Allergan, Pharmaceuticals, Irvine, CA, USA), porém, outras marcas também existem como Dysport<sup>®</sup> (Ipsen, Biopharm Ltd, Slough, UK), Xeomin<sup>®</sup>

(Merz, Pharmaceuticals UK Ltd, Hertz, UK), Prosigne<sup>®</sup> (Lanzhou Biological Products, Lanzhou, China) e PurTox<sup>®</sup> (Mentor Corporation, Madison, WI, USA). As diferentes companhias produtoras da TBA usam diferentes processos de isolamento, extração, purificação e formulação (136). Embora sejam do mesmo sorotipo, a dose, o perfil de segurança, a eficácia e o tempo de duração do efeito são diferentes a ponto delas não poderem ser consideradas bioequivalentes. Por isso, o FDA, a partir de 2009, aprovou uma nova terminologia para as diferentes preparações. O Botox<sup>®</sup> passou a ser chamado de onabotulinumtoxina, Dysport<sup>®</sup> (abobotulinumtoxina) e Xeomim<sup>®</sup> (Incobotulinumtoxina) (136).

O primeiro relato do uso da TBA no trato urinário inferior foi feito por Dykstra et al. em 1988 (137). Os autores injetaram a medicação no músculo do esfíncter uretral externo para tratar DDE em pacientes portadores de LM.

Em 2000, Schurch et al. (138) relataram, pela primeira vez, os efeitos da injeção da TBA diretamente no detrusor em pacientes com LM e HD refratários ao tratamento com antimuscarínicos. Os autores avaliaram 19 pacientes após utilização de 200U a 300U de onabotulinumtoxina diluídas em solução salina 0,9% (10 U/ml) e foram injetadas em 20 a 30 pontos das paredes laterais e posterior, preservando-se o trígono (Figura 12). As avaliações foram realizadas com seis e 36 semanas de seguimento. Após seis semanas, 17 dos 19 pacientes apresentavam continência urinária completa. Na avaliação da 36<sup>a</sup> semana, a capacidade cistométrica máxima apresentou aumento enquanto a pressão máxima do detrusor reduziu significativamente. A complacência vesical também

aumentou significativamente. Efeitos colaterais não foram relatados. Esses resultados favoráveis inspiraram novos estudos.



**Figura 12: Esquema de injeção intradetrusora de TBA com preservação do trigono e cúpula vesical. Modificado de Nitti (130)**

Em 2004, Reitz et al. (123) em estudo aberto e multicêntrico envolvendo 200 pacientes, relataram os efeitos da onabotulinumtoxina no tratamento da HD devido a LM, esclerose múltipla e mielomeningocele. Os autores utilizaram o mesmo protocolo relatado por Schurch et al. (138). Todos os parâmetros urodinâmicos apresentaram melhora significativa. A taxa de continência urinária foi de 73% na avaliação de 12 semanas e em 72% desses pacientes a continência urinária completa foi mantida até a 36<sup>a</sup> semana. O uso de antimuscarínicos foi descontinuado em 28% e reduzido em 72% dos pacientes após 12 semanas.

O primeiro estudo randomizado e controlado com placebo avaliando o uso da TBA na HD neurogênica foi relatado por Schurch et al. em 2005 (139). Cinquenta e nove pacientes foram randomizados em três grupos que receberam 200U ou 300U de onabotulinumtoxina e placebo. Nesse estudo de 24 semanas, observou-se melhora significativa em todos os parâmetros urodinâmicos nos grupos tratados com onabotulinumtoxina e não no grupo placebo. A média da redução dos episódios de incontinência nos dois grupos tratados com TBA foi de, aproximadamente, 50% comparado à zero ao grupo placebo. A QV apresentou melhora significativa nos grupos tratados com onabotulinumtoxina. Mesmo sem conclusões definitivas, a dose de 200U pareceu ser igualmente eficaz quando comparado ao uso de 300U.

Recentemente, Cruz et al. (140), em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado com placebo envolvendo 275 pacientes com HD neurogênica (121 com LM e 154 com esclerose múltipla), relataram que a eficácia e o tempo de duração do efeito foram similares nos dois grupos que receberam 200U e 300U de onabotulinumtoxina.

Por não ser um tratamento definitivo e ter necessidade de se repetir as injeções após retorno da HD, vários autores iniciaram pesquisas sobre os efeitos em longo prazo da TBA.

A duração média da ação da TBA nos grandes estudos é de nove a 11 meses (123, 141, 142). Injeções repetidas estão associadas a efeitos sustentados

com melhora sintomática e nos parâmetros urodinâmicos após a primeira e última injeção comparada à avaliação inicial (143).

Períodos de ação mais curtos, variando de cinco a seis meses, são relatados por alguns autores (144-146). A razão para essa grande variação de médias de duração do efeito da TBA é desconhecida, mas diferenças na dose poderiam, possivelmente, contribuir para isso (110). Estudos de comparação de doses demonstraram uma significativa duração mais curta do efeito terapêutico nos pacientes que receberam doses menores (132, 147). Recentemente, Cruz et al. (140) não observaram diferenças significativas no tempo de duração do efeito nos dois grupos tratados com 200U e 300U de onabotulinumtoxina.

Segundo Apostolidis et al. (110), diferenças na técnica da injeção, principalmente no volume do diluente, o número de locais de injeção e o diâmetro da agulha teriam papel importante na variação do tempo de duração do efeito da TBA.

O relato de efeitos adversos sistêmicos da TBA é raro. Fraqueza muscular generalizada é, geralmente, transitória (127, 148-150). Os dados sugerem que efeitos adversos sistêmicos são mais comumente associados com uso da abobotulinumtoxina (149).

Hematúria macroscópica e infecção urinária relacionada à injeção da TBA são mais comumente observadas. Karsenty et al. (127), em revisão sistemática da literatura, relataram que hematúria leve variou de 2%-21%.

A incidência de infecção urinária sintomática relacionada à injeção de TBA varia de 4%-20% (110). Taxas mais altas em torno de 25% foram relatadas por Schurch et al. (139).

Do ponto de vista estrutural e ultraestrutural, a TBA não parece causar danos ao detrusor. Haferkamp et al. (151), ao analisarem biópsias do detrusor de pacientes tratados com sucesso com injeção intradetrusora de onabotulinumtoxina não observaram sinais de degeneração dos axônios terminais ou alterações significativas de depósito de colágeno. Também não foram observadas mudanças na estrutura do músculo liso, incluindo os fascículos das células musculares dentro do espaço intracelular nem no número e tipo de junções das células musculares.

Comperàt et al. (152) não encontraram diferenças na inflamação ou edema e, interessante, bexigas tratadas previamente com onabotulinumtoxina apresentavam menos fibrose.

Apostolidis et al. (110) não encontraram mudanças inflamatórias significativas nem sinais de hiperplasia, displasia ou aumento de fibrose no detrusor após injeção única ou repetida de TBA.

### **1.3. Qualidade de Vida no Paciente Portador de Lesão Medular**

No passado, o principal objetivo do tratamento dos pacientes com LM era salvar suas vidas enquanto os objetivos secundários eram a redução das complicações médicas relacionadas à lesão (6).

Com a melhoria nos cuidados de saúde, a expectativa média de vida tem aumentado em pacientes portadores de LM e isso tem despertado o interesse em se estudar como alguns fatores podem afetar a qualidade de vida (QV) desses pacientes (153, 154).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define QV como conjunto das percepções do indivíduo da sua posição na vida, no contexto da cultura e sistemas de valores nos quais ele vive, e em relação aos seus objetivos, padrões e preocupações (10).

Vários questionários condição-específicos foram desenvolvidos e que, especificamente, avaliam os efeitos da incontinência urinária na QV.

O questionário Qualiveen foi desenvolvido e validado em Francês (6) e, posteriormente, traduzido e validado para a Língua Inglesa (155). Recentemente, D'Ancona et al. (156) traduziram e validaram o Qualiveen para a Língua Portuguesa.

Trata-se de um questionário doença-específico, aplicável em pacientes portadores de doenças neurológicas com incontinência urinária. É dividido em duas sessões: Impacto específico dos problemas urinários na QV e QV geral (14, 156).

A primeira parte, específica para problemas urinários, é dividida em quatro domínios: inconveniência, restrições, preocupações e impacto na vida diária com um total de 30 questões (9, 8, 8 e 5, respectivamente). Cada resposta tem cinco

itens quantificados com valores variando de zero (sem impacto) a quatro (maior impacto negativo) (74, 156).

A segunda parte, QV geral, tem nove questões, com cinco categorias, variando de muito ruim a muito bom, com valores variando de -2 a +2 (14).

Segundo Schurch et al. (157), a avaliação da eficácia de tratamentos para incontinência urinária, especialmente intervenções farmacológicas, é frequentemente baseada em medidas de parâmetros clínicos como frequência dos episódios de incontinência e parâmetros urodinâmicos. Embora essas medidas sejam relevantes, particularmente para pacientes portadores de doenças neurológicas, nos quais a prioridade médica é reduzir as complicações do trato urinário superior, a avaliação dos resultados relatados pelos pacientes tem se tornado largamente reconhecida (158).

A medida direta do efeito do tratamento na QV é particularmente importante porque a relação entre resposta objetiva e subjetiva ao tratamento e mudanças na QV é complexa (159).

Segundo Robinson et al. (160), em pacientes com incontinência urinária, há uma considerável variação na interpretação do paciente da cura e que isso nem sempre pode estar na dependência da gravidade dos sintomas. Os mesmos autores relataram que é frequente a dicotomia de opiniões entre pacientes e médicos. Os médicos são mais otimistas quando consideram os resultados de um procedimento para incontinência urinária quando comparados aos pacientes.

#### **1.4. Justificativa**

O tratamento da HD neurogênica é um desafio representado pela busca de uma modalidade de terapia segura, eficaz, com boa tolerabilidade e que apresente mínima interferência nas atividades de vida diária dos pacientes, cuidadores e familiares.

## ***Objetivos***

---



## ***2. Objetivos***

---

### **2.1– Objetivos:**

2.1.1 Avaliar e comparar o impacto na qualidade de vida, no número de perdas urinárias em 24h e nos parâmetros urodinâmicos, do uso oral de oxibutinina ou aplicação intradetrusora de onabotulinumtoxina em pacientes portadores de hiperatividade detrusora devido lesão medular.

2.1.2 Comparar as respostas objetivas (estudo urodinâmico e diário miccional) e subjetivas (questionário de qualidade de vida) entre os grupos tratados com oxibutinina via oral e onabotulinumtoxina intradetrusora.



## ***Pacientes e Métodos***

---



## ***3. Pacientes e Métodos***

---

### **3.1 – Desenho do estudo**

Estudo prospectivo, randomizado e controlado que avaliou pacientes portadores de LM e HD tratados com cloridrato de oxibutinina de liberação imediata administrado por via oral ou injeção intradetrusora de onabotulinumtoxina.

### **3.2 – Local e população do estudo**

O estudo foi realizado no Setor de Urologia do Centro de Reabilitação e Readaptação Dr. Henrique Santillo – CRER, localizado em Goiânia, Goiás e na Disciplina de Urologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, no período de janeiro de 2009 a novembro de 2010.

### **3.3 – Tamanho amostral**

O tamanho da amostra foi calculado tendo como base a melhora em 50% nos parâmetros clínicos, urodinâmicos e de qualidade de vida para ambas as drogas adotando-se erro de 4% e poder de teste de 80%.

### **3.4 – Critérios de inclusão e exclusão**

#### **3.4.1 – Critérios de inclusão**

Pacientes de ambos os sexos, acima de 18 anos de idade, com tempo de LM igual ou superior a 12 meses, nível de lesão igual ou inferior ao primeiro segmento torácico (T1) e que estivessem realizando CVIL de forma regular.

#### **3.4.2 – Critérios de exclusão**

Os critérios de exclusão consistiram de gravidez, amamentação ou planejamento de gravidez durante o período do estudo; uso de anticoagulantes ou relato de alguma desordem da coagulação sanguínea; desordens de transmissão neuromuscular como *miastenia gravis* ou uso de medicações que interferiam na transmissão neuromuscular como aminoglicosídeos; uso de quaisquer agentes farmacológicos intravesical ou uso prévio de TBA.

### **3.5 – Seleção e randomização dos pacientes**

Os pacientes foram convidados e informados com relação ao estudo durante consultas de rotina no ambulatório de Urologia. Após a leitura e a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo 1) aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, os pacientes foram randomizados em 2 grupos. O CRER não dispõe de um Comitê de Ética em Pesquisa, por esse motivo o TCLE aprovado previamente foi encaminhado às diretorias técnica e clínica que autorizaram a realização do estudo.

A randomização foi realizada com utilização de envelopes lacrados, opacos e selados contendo o número I e o número II. Os envelopes foram preparados por um auxiliar administrativo do Centro de Estudos do CRER e eram acondicionados em uma caixa plástica. Os pacientes retiravam um envelope e, em seguida, eram alocados em um dos grupos da pesquisa.

Apesar de todos os pacientes realizarem regularmente o CVIL (um dos critérios de inclusão), todos foram encaminhados para consulta com enfermeira com o objetivo padronizar o método de CVIL e de dirimir quaisquer dúvidas em relação ao CVIL bem como orientação do preenchimento do diário miccional.

GRUPO I: Trinta e quatro pacientes receberam cloridrato de oxibutinina 15 mg/dia administrados por VO distribuídos em três tomadas com intervalos de 8h.

GRUPO II: Trinta e quatro pacientes foram tratados com aplicação intradetrusora de 300U onabotulinumtoxina (Allergan, Westport, Irlanda).

## **3.6 – Avaliações, procedimentos e técnicas**

### **3.6.1 – Avaliação clínica**

Todos os pacientes realizaram avaliação clínica com utilização da escala neurológica da ASIA – *American Spinal Injury Association* – (161) e exame físico geral. Nos pacientes com nível neurológico acima de T6, atenção especial foi dada aos relatos de sinais e sintomas sugestivos de DA como cefaleia, alteração da visão, sudorese e piloereção.

### **3.6.2 – Avaliação laboratorial**

A avaliação laboratorial consistiu na dosagem sérica de ureia e creatinina, urina tipo I e urocultura com antibiograma. Infecção urinária foi definida como presença de  $\geq 10^5$  unidades formadoras de colônia por mililitro (UFC/ml) de bactéria isolada associada à febre, bacteremia, sinais de invasão tecidual, como dor, suor, disreflexia autonômica ou aumento de espasticidade. Nas pacientes sexualmente ativas foi realizada dosagem da fração beta da gonadotrofina coriônica humana (beta-GCH) com objetivo de detectar possível gravidez.

### **3.6.3 – Avaliação de imagem**

A avaliação anatômica do trato urinário foi feita pela ultrassonografia de vias urinárias e uretrocistografia miccional.

### **3.6.4 - Avaliação urodinâmica**

Os pacientes foram orientados a interromper o uso de drogas com efeitos anticolinérgicos sete dias antes do estudo urodinâmico inicial, período de "washout". O estudo urodinâmico foi realizado de acordo com as recomendações da Sociedade Internacional de Continência (162). Para a cateterização vesical, utilizou-se cateter vesical dupla luz, com calibre de 7F, 43cm (Cook Medical Inc., Bloomington, USA) e lubrificado com lidocaína gel a 2%. O registro da pressão abdominal foi obtido com utilização de cateter tipo balão de 12F (Dynamed<sup>®</sup>, São Paulo, Brasil). O equipamento de urodinâmica utilizado foi o Dynamed – Modelo MPX 816 (Dynamed<sup>®</sup>, São Paulo, Brasil). O líquido para infusão utilizado foi solução fisiológica 0,9%, com velocidade de 25ml/min, controlada por bomba de infusão.

Foram registradas a complacência vesical (ml/cm H<sub>2</sub>O), a capacidade cistométrica máxima (ml) e a pressão máxima do detrusor (cm H<sub>2</sub>O). Todos os parâmetros urodinâmicos foram definidos de acordo com o relatório de padronização do subcomitê da Sociedade Internacional de Continência (163).

A continência urinária foi definida como ausência de perda urinária nos intervalos do CVIL (77).

### **3.6.5 – Avaliação da qualidade de vida**

Os pacientes responderam o questionário Qualiveen (Anexo 2). Todos os pacientes eram alfabetizados e responderam o questionário sem auxílio da equipe responsável pela pesquisa.

Depois de preenchidos, os questionários eram recolhidos e acondicionados em pastas individuais.

A análise do Qualiveen (156) foi realizada através da avaliação dos escores do Impacto Específico dos Problemas Urinários e Índice de Qualidade de Vida para simplificar a interpretação dos dados.

### **3.6.6 – Avaliação dos episódios de perda urinária em 24h**

O número de episódios de perdas urinárias em 24h foi registrado durante três dias. Os pacientes anotavam o número de CVIL e o número de perdas urinárias ocorridas durante o intervalo dos mesmos.

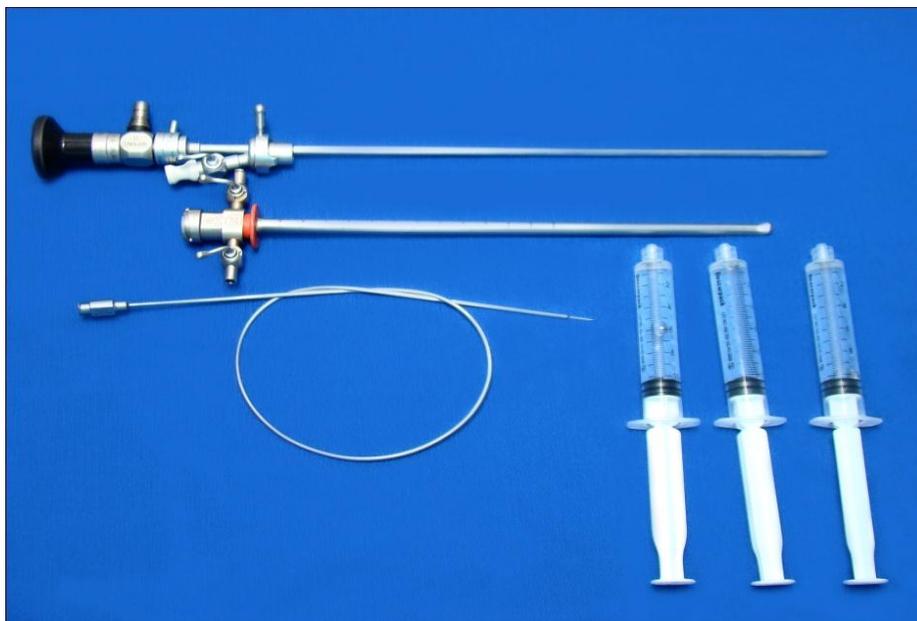
### **3.6.7 – Técnica da injeção intradetrusora da onabotulinumtoxina**

O uso de antibiótico foi iniciado três dias antes da aplicação do medicamento de acordo com a urocultura prévia.

O procedimento foi realizado em ambiente cirúrgico com sedação endovenosa utilizando-se 2mg/kg de propofol por médico anestesiológico. O pesquisador responsável realizou a injeção intradetrusora em todos os pacientes.

Trezentas unidades de onabotulinumtoxina foram diluídas em 30ml de solução salina 0,9% (10U/ml). Utilizou-se cistoscópio rígido 20F (Karl Storz, Alemanha) e agulha flexível 6F x 50cm (Karl Storz, Ref.: 27182A, Alemanha) para aplicação do medicamento, conforme figura 13.

A bexiga foi distendida com aproximadamente, 100ml de solução salina 0,9% para permitir adequada visualização. Em cada ponto, foi injetado um ml (10 U) diretamente no detrusor em 30 regiões das paredes laterais e parede posterior preservando-se o trígono (123, 138, 139). Cateter Foley 18F foi mantido até o momento da alta hospitalar. O uso do antibiótico era mantido por um período de mais três dias.



**Figura 13: Material utilizado para injeção intradetrusora de TBA. Observa-se cistoscópio 20F, agulha flexível 6F x 50cm e o medicamento diluído em 30ml de solução fisiológica 0,9% (10U/ml) e acondicionado em três seringas de 10ml.**

### **3.7 – Acompanhamento dos pacientes**

Após início do tratamento os pacientes retornaram para avaliação na 4<sup>a</sup>, 12<sup>a</sup> e 24<sup>a</sup> semanas de seguimento. As avaliações sobre a segurança e efeitos colaterais foram baseadas em relatos espontâneos dos pacientes no momento das visitas no decorrer do estudo.

### **3.8 – Coleta dos dados**

Os dados foram coletados pelo próprio pesquisador e por um médico residente em fisioterapia.

Cada paciente tinha uma pasta de cor diferente para distinguir pacientes do grupo I e II com etiqueta contendo o grupo ao qual pertencia o paciente e iniciais do nome. Para facilitar o manuseio durante a pesquisa, os formulários foram confeccionados também com cores diferentes.

A primeira página (cor amarela) continha dados demográficos (idade, sexo, tempo de lesão medular, etiologia da lesão, nível neurológico, classificação da ASIA) e uma tabela para anotação de todos os dados coletados durante as avaliações como parâmetros urodinâmicos (capacidade cistométrica máxima, pressão detrusora máxima e complacência), resultados dos exames de imagem, resultados de exames laboratoriais, dados do diário miccional e relato de efeitos colaterais.

Uma cópia do TCLE assinada pelos pacientes e/ou seus cuidadores e pelo pesquisador responsável era arquivada na mesma pasta.

O questionário Qualiveen utilizado na primeira avaliação foi impresso em papel branco, na segunda avaliação em papel azul, na terceira em papel rosa e na quarta em papel verde. À medida que os pacientes eram avaliados os formulários eram anexados na pasta tendo-se o cuidado de não permitir o manuseio, por parte dos pacientes, dos questionários preenchidos previamente, com objetivo de se evitar qualquer interferência.

Foi criada planilha no programa Excel com todos os dados qualitativos e quantitativos. As informações das variáveis categóricas foram pré-codificadas e as variáveis contínuas expressas em seu próprio valor numérico.

A inserção dos dados foi realizada à medida em que as avaliações foram realizadas. A digitação ficou a cargo do auxiliar técnico administrativo sob supervisão do pesquisador responsável ou do médico residente.

Após a conclusão da coleta dos dados um digitador foi contratado para uma nova entrada de todos os dados na planilha do Excel com objetivo de comparar as listagens na tentativa de se detectar possíveis erros de digitação. Em se constatando inconsistências ou ausência de dados por ocasião da revisão das listagens, foram consultados os formulários arquivados correspondentes. O banco de dados foi criado e submetido à análise estatística.

### **3.9 - Análises dos dados**

A análise estatística foi realizada pelo Serviço de Estatística da Câmara de Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Para descrever o perfil da amostra segundo as variáveis em estudo, foram confeccionadas tabelas de frequência das variáveis categóricas (sexo, etiologia da lesão medular, nível da lesão e escala neurológica da ASIA) com valores de frequência absoluta (n) e percentual (%) e estatísticas descritivas das variáveis numéricas (idade, parâmetros urodinâmicos, número de episódios de perda urinária em 24h e escores do questionário de qualidade de vida) com valores de média, desvio padrão, valores mínimo e máximo, e mediana.

Para comparar as variáveis categóricas entre os dois grupos, foram utilizados os testes de Qui-Quadrado e exato de Fisher na presença de valores esperados menores que 5.

O teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparar as variáveis numéricas entre os dois grupos devido à ausência de distribuição Normal dessas.

Para comparação das variáveis numéricas entre as avaliações iniciais e finais (24 semanas) para cada grupo, foi utilizado o teste de Wilcoxon. Novamente, o teste de Mann-Whitney foi utilizado para análise das comparações dos deltas ou diferenças entre avaliação inicial e final (24 semanas) das variáveis numéricas entre os dois grupos. O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5%, ou seja,  $p < 0,05$ .

O sistema computacional utilizado foi o The SAS System for Windows (Statistical Analysis System), versão 9.1.3.

## ***Resultados***

---



## ***4. Resultados***

---

Sete pacientes não concluíram o estudo. Um paciente tratado com oxibutinina não tolerou efeito colateral como boca seca e foi retirado do projeto. Dois pacientes do grupo que recebeu a onabotulinumtoxina não compareceram para as avaliações programadas e quatro pacientes violaram o protocolo fazendo uso de oxibutinina no decorrer da pesquisa.

Dos 61 pacientes que concluíram o estudo, 49 pertenciam ao sexo masculino (80,3%) e 12 ao sexo feminino (19,7%). Os dados demográficos estão sumarizados na tabela 1. A análise demonstra a homogeneidade entre os grupos.

**Tabela 1.** Dados demográficos

	<b>GRUPO I</b> <b>Oxibutinina</b> <b>n=33</b>	<b>GRUPO II</b> <b>Onabotulinumtoxina</b> <b>n=28</b>	<i>p</i>
Sexo (M / F)	26/7	23/5	0,743*
Idade (anos) média ± DP (variação)	31,94 ± 8,73 (22-52)	33,54 ± 11,86 (19-61)	0,839**
Tempo lesão (meses) média ± DP (variação)	25,24 ± 10,29 (12-61)	23,75 ± 8,73 (12-47)	0,533**
Nível neurológico da lesão			0,956***
T1-T6	23	21	
T7- T12	9	7	
L1	1	0	
Escores da ASIA****			1,000***
A	20	16	
B	11	10	
C	2	2	
D	0	0	

\* Teste Qui-quadrado; \*\* Teste de Mann-Whitney; \*\*\* Teste exato de Fisher, DP: Desvio Padrão; \*\*\*\* American Spinal Injury Association

A tabela 2 demonstra a distribuição das etiologias das lesões medulares.

**Tabela 2.** Distribuição das etiologias das lesões medulares

<b>Etiologia da Lesão Medular</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Acidentes de trânsito	44	72,1
Lesão por projétil de arma de fogo	16	26,2
Queda	1	1,7
Total	61	100

A análise inicial das ultrassonografias do trato urinário evidenciou discreta dilatação do trato urinário superior em três pacientes do grupo I e em cinco pacientes do grupo II. Nas uretrocistografias dos mesmos pacientes não foi diagnosticado nenhum caso de refluxo vesicoureteral. Após 24 semanas, não foram observadas as alterações presentes na avaliação inicial em ambos os grupos.

Os níveis séricos de ureia e creatinina mostraram-se normais nas avaliações inicial e final.

O número de perdas urinárias em 24h, os parâmetros urodinâmicos e os escores de qualidade de vida estão listados na tabela 3.

**Tabela 3.** Comparação do número de perdas urinárias em 24h, dos parâmetros urodinâmicos e escores de qualidade de vida iniciais entre os grupos I e II

<b>Parâmetros</b>	<b>GRUPO I</b> <b>Oxibutinina</b> <b>n=33</b> <b>Média ± DP</b> <b>(Variação)</b>	<b>GRUPO II</b> <b>Onabotulinumtoxina</b> <b>n=28</b> <b>Média ± DP</b> <b>(Variação)</b>	<b>p*</b>
Número de episódios de perdas urinárias / 24h	7,76 ± 1,36 (5-10)	7,53 ± 1,47 (6-9)	0,773
Capacidade cistométrica máxima (ml)	167,64 ± 36,21 (87-210)	172,36 ± 33,53 (115-225)	0,601
Pressão detrusora máxima (cm H <sub>2</sub> O)	79,58 ± 21,11 (43-121)	79,14 ± 21,80 (36-114)	0,884
Complacência vesical (ml/cm H <sub>2</sub> O)	14,76 ± 4,60 (6-21)	14,89 ± 3,15 (6-20)	0,793
(Qualiveen) Impacto Específico dos Problemas Urinários	3,24 ± 0,39 (2,44-4,00)	3,38 ± 0,39 (2,45-4,00)	0,111
(Qualiveen) Índice de QV	-1,03 ± 0,60 (-2,00 - -0,11)	-1,28 ± 0,45 (-2,00 - -0,33)	0,052

\*Teste de Mann-Whitney, DP: Desvio Padrão

Todos os pacientes apresentavam bacteriúria assintomática na urocultura inicial. As bactérias isoladas estão listadas na tabela 4.

**Tabela 4.** Bactérias isoladas durante avaliação inicial

<b>Bactéria</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<i>Escherichia coli</i>	25	41,00
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	17	27,86
<i>Proteus mirabilis</i>	6	9,83
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4	6,56
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	6,56
<i>Enterococcus faecalis</i>	3	4,91
<i>Acinetobacter brumanii</i>	1	1,64
<i>Providencia sp</i>	1	1,64
Total	61	100,00

A análise da tabela 5 demonstra que a oxibutinina promoveu aumento significativo na capacidade cistométrica máxima e na complacência vesical ( $p < 0,001$ ), bem como redução na pressão detrusora máxima e no número de episódios de perdas urinárias em 24h ( $p < 0,001$ ). A QV apresentou significativa melhora de acordo com os escores avaliados do Qualiveen.

**Tabela 5.** Comparação do número de episódios de perdas urinárias em 24h, dos parâmetros urodinâmicos e escores de qualidade de vida no grupo I (oxibutinina) inicial e após 24 semanas

<b>Parâmetros</b>	<b>Inicial</b> Média ± DP (Variação)	<b>24 Semanas</b> Média ± DP (Variação)	<i>p</i> *
Número de episódios de perdas urinárias / 24h	7,76 ± 1,36 (5-10)	5,41 ± 1,94 (1-10)	<0,001
Capacidade cistométrica máxima (ml)	167,64 ± 36,21 (87-210)	293,88 ± 69,49 (121-410)	<0,001
Pressão detrusora máxima (cm H <sub>2</sub> O)	79,58 ± 21,11 (43-121)	58,48 ± 19,11 (29-110)	<0,001
Complacência vesical (ml/cm H <sub>2</sub> O)	14,76 ± 4,60 (6-21)	21,61 ± 4,94 (13-31)	<0,001
(Qualiveen) Impacto Específico dos Problemas Urinários	3,24 ± 0,39 (2,44 – 4,00)	2,98 ± 0,49 (2,00 – 4,00)	<0,001
(Qualiveen) Índice de Qualidade de Vida	-1,03 ± 0,60 (- 2,00 - -0,11)	-0,91 ± 0,64 (-2,00 – 0,13)	<0,001

\*Teste de Wilcoxon, DP: Desvio Padrão

A onabotulinumtoxina também promoveu aumento significativo na capacidade cistométrica máxima e na complacência vesical ( $p < 0,001$ ). Redução na pressão detrusora máxima e no número de episódios de perdas urinárias em 24h também foi significativa ( $p < 0,001$ ). A análise dos escores do Qualiveen demonstrou impacto fortemente positivo na QV dos pacientes. Os dados encontram-se sumarizados na tabela 6.

**Tabela 6.** Comparação do número de episódios de perdas urinárias em 24h, dos parâmetros urodinâmicos e escores de qualidade de vida no grupo II (onabotulinumtoxina) inicial e após 24 semanas

<b>Parâmetros</b>	<b>Inicial</b> Média ± DP (Variação)	<b>24 Semanas</b> Média ± DP (Variação)	<b>p*</b>
Número de episódios de perdas urinárias / 24h	7,53 ± 1,47 (6 - 9)	1,85 ± 3,25 (0 - 11)	<0,001
Capacidade cistométrica máxima (ml)	172,36 ± 33,53 (115 - 225)	461,61 ± 139,3 (130 - 600)	<0,001
Pressão detrusora máxima (cm H <sub>2</sub> O)	79,14 ± 21,80 (36 - 114)	30,39 ± 27,27 (5 - 105)	<0,001
Complacência vesical (ml/cm H <sub>2</sub> O)	14,89 ± 3,15 (6 - 20)	40,71 ± 24,10 (13 - 120)	<0,001
(Qualiveen) Impacto Específico dos Problemas Urinários	3,38 ± 0,39 (2,45 - 4,00)	1,90 ± 0,71 (1,15 - 4,00)	<0,001
(Qualiveen) Índice de Qualidade de Vida	-1,28 ± 0,45 (-2,00 - -0,33)	-0,65 ± 0,49 (-1,56 - 0,11)	<0,001

\*Teste de Wilcoxon, DP: Desvio Padrão

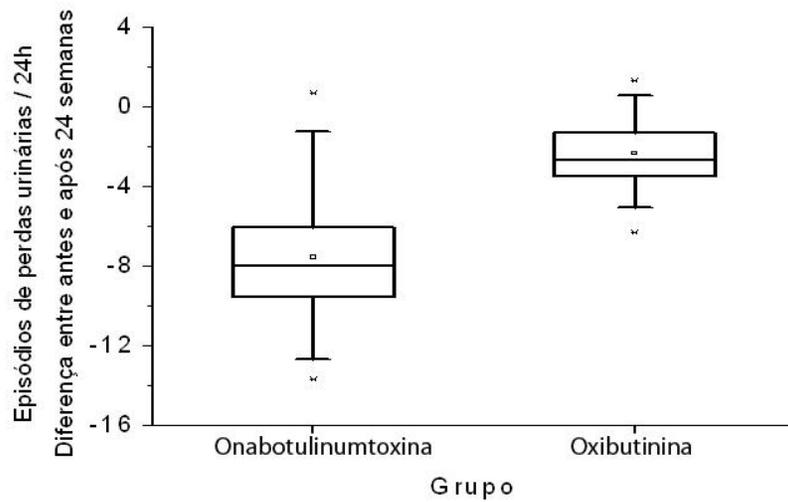
A tabela 7 sumariza diferenças estatisticamente significativas entre os grupos I e II no número de perdas urinárias em 24h, nos parâmetros urodinâmicos e nos escores de QV. A onabotulinumtoxina mostrou-se superior em relação à oxibutinina em todos os parâmetros avaliados.

**Tabela 7.** Mudanças médias antes e após 24 semanas no número de episódios de perdas urinárias, nos parâmetros clínicos e nos escores de qualidade de vida entre os grupos I e II

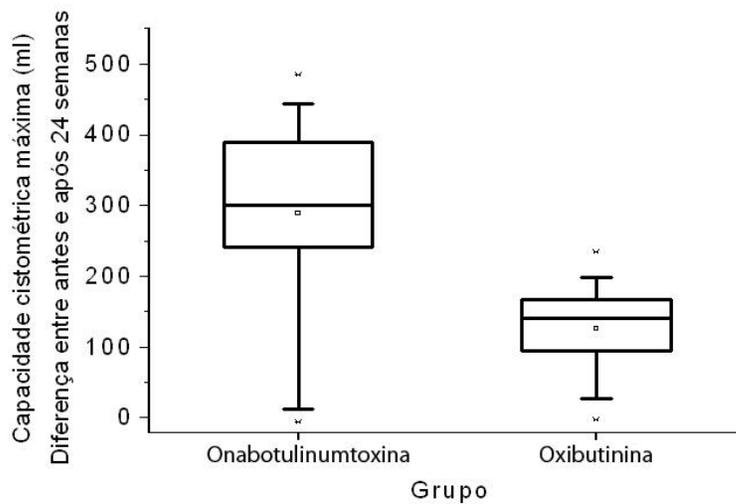
Parâmetros	GRUPO I	GRUPO II	<i>p</i> *
	Oxibutinina (n=33) Média ± DP	Onabotulinumtoxina (n=28) Média ± DP	
Número de episódios de perdas urinárias / 24h	-2,34 ± 1,89	-7,55 ± 3,52	<0,001
Capacidade cistométrica máxima (ml)	126,24 ± 62,22	289,25 ± 134,52	<0,001
Pressão detrusora máxima (cm H <sub>2</sub> O)	-21,09 ± 19,95	-48,75 ± 29,34	<0,001
Complacência (ml/cm H <sub>2</sub> O)	6,85 ± 5,13	25,82 ± 24,00	0,006
(Qualiveen) Impacto Específico dos Problemas Urinários	-0,26 ± 0,33	-1,48 ± 0,70	<0,001
(Qualiveen) Índice de Qualidade de Vida	0,12 ± 0,26	0,63 ± 0,45	<0,001

\*Teste de Mann-Whitney, DP: Desvio Padrão.

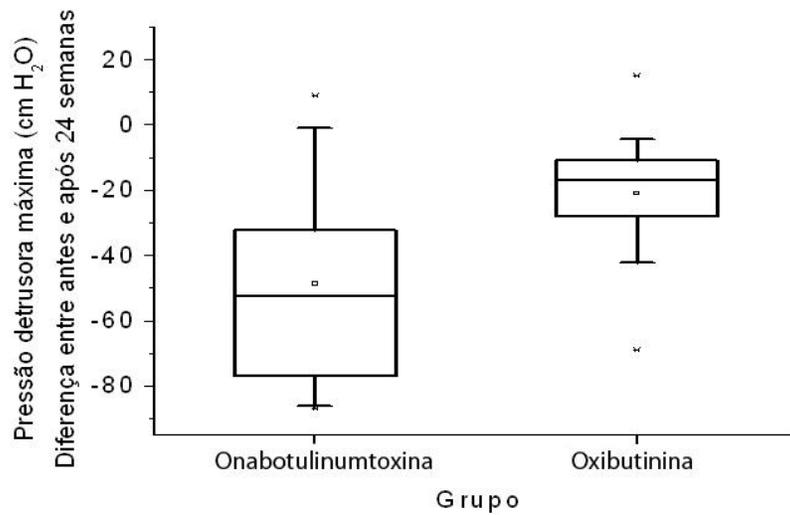
A representação gráfica dos dados sumarizados na tabela 7 está disposta nas figuras 14 a 19.



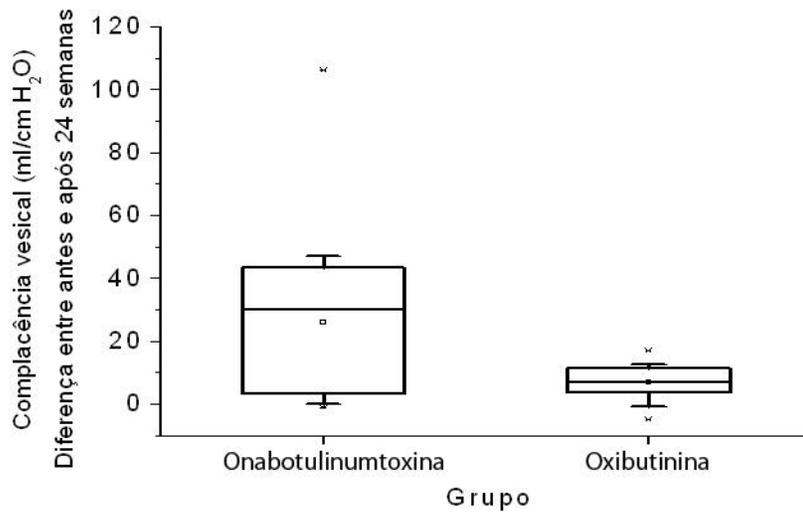
**Figura 14:** O número de episódios de perdas urinárias em 24h apresentou redução significativa no grupo tratado com onabotulinumtoxina quando comparado ao grupo tratado com oxibutinina. \*Teste de Mann-Whitney,  $p < 0,001$



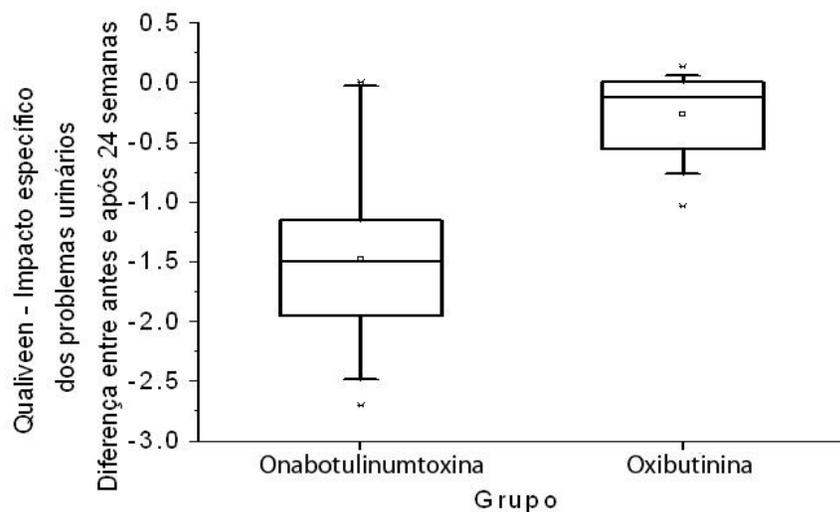
**Figura 15:** A capacidade cistométrica máxima apresentou aumento significativo no grupo tratado com onabotulinumtoxina quando comparado ao grupo tratado com oxibutinina. \*Teste de Mann-Whitney,  $p < 0,001$



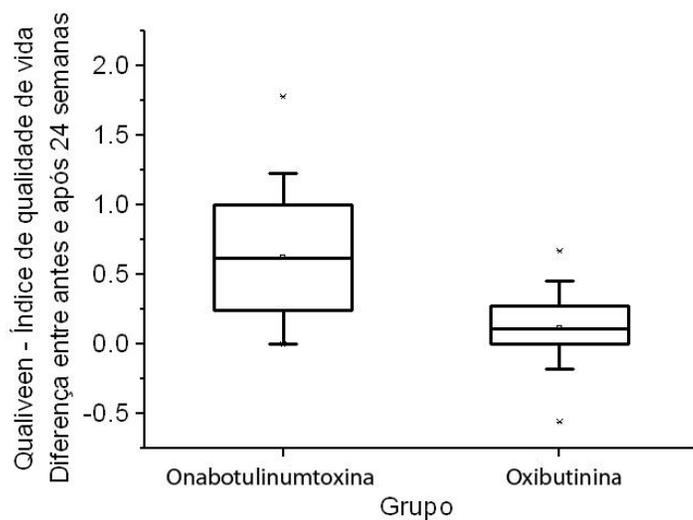
**Figura 16:** A pressão detrusora máxima apresentou redução significativa no grupo tratado com onabotulinumtoxin quando comparado ao grupo tratado com oxibutinina. \*Teste de Mann-Whitney,  $p < 0,001$



**Figura 17:** A complacência vesical apresentou aumento significativo no grupo tratado com onabotulinumtoxin quando comparado ao grupo tratado com oxibutinina. \*Teste de Mann-Whitney,  $p = 0,006$



**Figura 18:** Os escores do Impacto Específicos dos Problemas Urinários do Qualiveen apresentaram redução significativa no grupo tratado com onabotulinumtoxina quando comparado ao grupo tratado com oxibutinina. \*Teste de Mann-Whitney,  $p < 0,001$



**Figura 19:** Os escores do Índice de Qualidade de Vida do Qualiveen apresentaram aumento significativo no grupo tratado com onabotulinumtoxina quando comparado ao grupo tratado com oxibutinina. \*Teste de Mann-Whitney,  $p < 0,001$

A tabela 8 mostra que a taxa de continência urinária foi significativamente maior no grupo tratado com onabotulinumtoxina.

**Tabela 8.** Comparação da taxa de continência urinária após 24 semanas entre os grupos I e II

	<b>GI</b>	<b>GII</b>	<i>p</i> *
	<b>Oxibutinina</b>	<b>Onabotulinumtoxina</b>	
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
Continentes	2 (6,06%)	17 (60,71%)	<0,001
Incontinentes	31 (93,94%)	11 (39,29%)	<0,001

\*Teste Qui-Quadrado

De acordo com a tabela 9, as infecções urinárias sintomáticas foram mais frequentes no grupo tratado com oxibutinina,

**Tabela 9.** Comparação do número de episódios de infecções urinárias sintomáticas entre os grupos I e II

<b>Episódios</b>	<b>Grupo I, n (%)</b>	<b>Grupo II, n (%)</b>	<i>p</i> *
0	15 (45,45)	23 (82,14)	0,012
1	13 (39,39)	3 (10,71)	0,012
2	5 (15,15)	2 (7,14)	0,012
Total	33 (100,00)	28 (100,00)	

\*Teste exato de Fisher

*Escherichia coli* foi a bactéria mais frequentemente isolada nos 30 episódios de infecções urinárias sintomáticas, de acordo com a tabela 10.

**Tabela 10.** Bactérias isoladas nos episódios de infecções urinárias sintomáticas

Bactéria	n	%
<i>Escherichia coli</i>	16	53,33
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	16,66
<i>Enterococcus faecalis</i>	5	16,66
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	6,66
<i>Proteus mirabilis</i>	2	6,66
Total	30	100,00

Quatro pacientes do grupo tratado com onabotulinumtoxina (14,28%) não apresentaram mudanças nos parâmetros urodinâmicos e nos escores de QV. Um desses pacientes evoluiu com redução da complacência vesical.

Seis pacientes submetidos à injeção intradetrusora de onabotulinumtoxina não concluíram o estudo. Dois pacientes não compareceram para as visitas de avaliação. Quatro pacientes violaram o protocolo devido uso de oxibutinina durante o período de avaliação.

A boca seca foi o efeito colateral mais frequentemente relatado pelos pacientes (72,72%) tratados com oxibutinina. Um paciente não tolerou tal efeito adverso sendo retirado do estudo.

Hematúria macroscópica nas primeiras 24h esteve presente em oito pacientes (28,57%) tratados com onabotulinumtoxina, sendo autolimitada, não necessitando medidas adicionais.

Quinze dos 23 pacientes (65,2%) pertencentes ao grupo I (oxibutinina) com nível neurológico das lesões entre T1 e T6 relataram, inicialmente, sinais e sintomas frequentes de DA, principalmente durante os episódios de perda urinária. No grupo II (onabotulinumtoxina), 14 de 21 (66,6%) pacientes com as mesmas características referiam os mesmos sintomas,  $p=0,97$ . Após 24 semanas todos os pacientes desse grupo relataram ausência dos sinais e sintomas de DA enquanto oito dos 15 pacientes do grupo I permaneciam com queixas,  $p<0,001$ .

Nenhum paciente apresentou infecção urinária sintomática relacionada à injeção da onabotulinumtoxina.

Não foram observados efeitos sistêmicos da onabotulinumtoxina.

## *Discussão*

---



## ***5. Discussão***

---

De acordo com revisão de literatura realizada no período de janeiro de 1980 a fevereiro de 2012 no banco de dados Pubmed/Medline, esse é o primeiro estudo que compara os efeitos da oxibutinina de liberação imediata administrada por VO e da onabotulinumtoxina injetada diretamente no detrusor de pacientes portadores de HDN devido LM. Visco et al. (164) iniciaram em abril de 2010 o recrutamento de 242 pacientes portadores de HD idiopática que estão sendo randomizados e tratados com antimuscarínicos, placebo ou injeção intradetrusora de TBA. Espera-se que a análise dos resultados primários seja antecipada para meados de 2012.

Para facilitar a discussão dos diferentes aspectos do estudo, dividimos essa sessão em tópicos:

### 1 - Dados demográficos

No presente estudo, a maioria dos pacientes pertencia ao sexo masculino. Segundo Sekhon et al. (5), a idade média em que a LM ocorre é 31 anos, sendo 82% das vítimas do sexo masculino e a relação homens/mulheres é 3 a 4:1. Portanto, nossos dados são similares aos apresentados por esse autor.

Recentemente, van den Berg et al. (2), em revisão sistemática da incidência mundial da LM, relataram que a incidência parece ter uma distribuição

bimodal. O primeiro pico ocorre na faixa etária dos 15 aos 29 anos, estando associado comumente a acidentes de trânsito, enquanto o segundo pico ocorre a partir dos 65 anos, estando associado às quedas.

No nosso estudo, os acidentes de trânsito foram responsáveis pela maioria das LM. Segundo Chiu et al. (1), em países desenvolvidos, a principal causa de LM traumática é acidente de trânsito, variando de 35% a 53,8% enquanto as quedas ocupam o segundo lugar com incidência variando de 22,6% a 37%. O mesmo autor chama atenção que em países em desenvolvimento as quedas representam a principal causa de LM variando de 37,9% a 63%.

Sekhon et al. (5) relataram que lesões medulares associadas a atos de violência representam a quarta causa mais frequente, embora em países em desenvolvimento um alarmante aumento na incidência tem sido verificado.

De acordo com Pannek e Kullik (77), a LM leva a uma significativa redução da QV nas semanas que se seguem ao traumatismo e que, durante o processo de reabilitação os pacientes podem, gradualmente, adaptar-se à sua nova situação de vida. Os mesmos autores referiram que mudanças na QV são frequentes, dentro dos primeiros meses, após o trauma e que mantem estável durante o primeiro ano, após a alta da unidade de reabilitação. Com base nesses dados, optamos por incluir somente pacientes que apresentavam tempo de lesão igual ou superior a 12 meses.

## 2 – Repercussão para o trato urinário superior

Nesse estudo, ambos os grupos apresentaram diminuição da hidronefrose ou ureterohidronefrose no decorrer do seguimento detectado pela ultrassonografia. Alvares et al. (126), também observaram melhora no trato urinário superior em pacientes com LM submetidos à injeção intradetrusora de 300U de onabotulinumtoxina. Recentemente, Cameron et al. (165), em revisão sistemática do seguimento urológico após LM, relataram que a ultrassonografia do trato urinário é um exame confiável, não invasivo e apresenta bom custo-benefício no seguimento em longo prazo de pacientes com LM.

### 3 – Bacteriúria assintomática e Infecção do trato urinário

Todos os pacientes apresentavam bacteriúria assintomática na avaliação inicial. Alvares et al. (126) também relataram o mesmo achado em todos os 22 pacientes previamente ao tratamento com onabotulinumtoxina intradetrusora. Segundo Ronco et al. (166) e Salomon et al. (167), 70% dos pacientes portadores de LM utilizando o CVIL apresentam bacteriúria.

A *Escherichia coli* foi a bactéria mais frequentemente isolada. Corroborando nossos dados, Esclarim de Ruz et al. (168) relataram taxa de incidência da *Escherichia coli* de 45% das bactérias isoladas em 128 pacientes com LM em uso do CVIL.

Contrariamente, Newman e Price (169) relataram que, em comparação com pessoas sem LM com bacteriúria, a incidência relativa de *Escherichia coli* e de *Klebsiela spp* está diminuída e a incidência relativa de *Pseudomonas*, *Proteus* e *Serratia* está aumentada em pacientes com LM.

O grupo tratado com oxibutinina apresentou significativamente mais episódios de ITU sintomáticas sendo a *Escherichia coli* a bactéria mais frequentemente isolada (53,3%).

A taxa de mortalidade relacionada a problemas urinários diminuiu drasticamente nas últimas décadas em pacientes com LM, porém, as infecções do trato urinário permanecem com significativa morbidade nessa população (25).

Infecções do trato urinário são as complicações médicas mais frequentes em indivíduos com LM (166, 170-172). Elas representam um grande problema durante hospitalização inicial, após a alta e são a principal causa de novas internações (173, 174). Indivíduos com LM experimentarão de 1,82 a 2,6 episódios de ITU sintomática por ano (168, 173, 175). Sua prevenção em pacientes com LM é de fundamental importância devido seu forte impacto negativo na mobilidade, na independência e na QV (172). A alta prevalência de ITU nesse grupo implica em grandes gastos ao sistema de saúde (172).

Mais de dois terços dos pacientes com LM, usando CVIL como método de drenagem vesical, apresentam bacteriúria e não parece aumentar o risco de complicações infecciosas ou sequelas em longo prazo (166). A presença da bacteriúria não traz consequências à integridade do trato urinário quando a bexiga mantém baixas pressões (25).

As manifestações clínicas de ITU são frequentemente atípicas e inespecíficas em pacientes com LM e podem envolver somente agravamento de sintomas neurológicos pré-existentes (176). Aumento da espasticidade e disreflexia autonômica são sinais que frequentemente sugerem ITU. O aumento

de espasticidade é resultante de qualquer estímulo nociceptivo abaixo do nível da lesão (166).

Há uma considerável controvérsia sobre a definição de ITU em pacientes com LM. Várias classificações têm como base provas laboratoriais como número de bactéria e leucócitos e sinais e sintomas clínicos como urina com odor fétido, mudanças no padrão de continência urinária, febre e calafrios (25).

A Associação Americana de Paraplegia recomenda que o diagnóstico de ITU em pacientes com LM em uso de CVIL conte com a presença de bacteriúria com limite de  $10^2$  UFC/ml. Porém, mais de 75% das amostras de pacientes totalmente assintomáticos contém  $>10^2$  UFC/ml e, embora muito sensível esse limite apresenta pouca especificidade (166). Por isso, há uma tendência em se considerar o limite de  $>10^5$  UFC/ml (175).

A presença de piúria ( $>10$  leucócitos/ml) reflete o estado inflamatório da bexiga e pode ajudar a distinguir ITU de colonização (166). Contrariamente, Gribble et al. (177) relataram que a contagem de leucócitos aumentada, em pacientes sintomáticos ou não, pode estar associada à irritação da parede vesical causada pelo CVIL.

Gamé et al. (170) relataram que a utilização de 300U de onabotulinumtoxina em 30 pacientes com HD reduziu a incidência de infecções urinárias sintomáticas de  $1,77 \pm 0,39$  episódios por paciente seis meses antes do tratamento para  $0,2 \pm 0,41$  após seis meses do tratamento e, similarmente ao nosso estudo, a bactéria mais frequente foi a *Escherichia coli*.

Wefer et al. (78), em estudo de coorte, retrospectivo, multicêntrico e transversal, avaliaram os resultados do uso de 300U de onabotulinumtoxina em 214 pacientes com HDN na sua maioria com LM. Observaram redução de 57,6% na incidência de infecções urinárias sintomáticas após o tratamento. O número de episódios por paciente também apresentou redução significativa de 3,0 para 1,0.

Elevadas pressões vesicais provocam refluxo vesicoureteral e isquemia da parede da bexiga criando condições favoráveis para a infecção (178). Portanto, a manutenção de pressão vesical baixa durante a fase de armazenamento é fundamental para prevenir infecções urinárias sintomáticas (170).

#### 4 – Continência urinária

O uso de oxibutinina promoveu redução do número de perdas urinárias em 24h e nos parâmetros urodinâmicos. Stöhrer et al. (101) também observaram redução da incontinência urinária com oxibutinina na dose de 15mg/dia durante três semanas em 131 pacientes com diagnóstico de hiperatividade detrusora, sendo 122 deles portadores de LM.

No grupo tratado com onabotulinumtoxina, observou-se melhora significativa no número de perdas urinárias em 24h e em todos os parâmetros urodinâmicos avaliados. Corroborando nossos dados, Reitz et al. (123), em estudo multicêntrico com 200 pacientes portadores de hiperatividade detrusora neurogênica tratados com 300U de onabotulinumtoxina, relataram, na 12<sup>a</sup> semana de seguimento, aumento significativo das médias da capacidade cistométrica máxima e da complacência vesical. O mesmo relato mostra que a pressão detrusora máxima reduziu significativamente.

Em nosso estudo, o número de episódios de perdas urinárias em 24h apresentou redução significativa no grupo tratado com onabotulinumtoxina em comparação ao grupo tratado com oxibutinina. Os mesmos achados foram relatados por Giannantoni et al. (179) que acompanharam 17 pacientes com LM por período superior a seis anos tratados com onabotulinumtoxina intradetrusora e observaram redução significativa da média dos episódios de incontinência por dia, após um ano de seguimento, de 4,8 para 2,1.

A taxa de continência urinária foi significativamente superior no grupo tratado com onabotulinumtoxina em comparação ao grupo que recebeu a oxibutinina. Karsenty et al. (127), em revisão sistemática da literatura sobre uso da TBA intradetrusora em pacientes com HD neurogênica, relataram taxa de continência urinária variando de 40%-80%.

## 5 – Qualidade de Vida

A oxibutinina promoveu melhora significativa da QV. Homma et al. (180), em estudo randomizado e controlado com placebo, observaram a eficácia e a tolerabilidade da tolterodina de liberação lenta e da oxibutinina de liberação imediata em relação ao placebo em 608 pacientes asiáticos. Utilizou-se o questionário King's Health para avaliação da QV. Os autores relataram que, mesmo a oxibutinina tendo apresentado maior taxa de efeitos colaterais em relação à tolterodina, ela foi capaz de melhorar a QV dos pacientes comparativamente ao placebo.

Um paciente tratado com oxibutinina não tolerou o efeito colateral de boca seca e foi retirado do estudo, mesmo após redução da dose diária de 15mg para

10mg. Yarker et al. (90) relataram taxa de interrupção de 25% do uso da oxibutinina de liberação imediata, quando administrada por via oral, devido a efeitos colaterais.

A onabotulinumtoxina promoveu melhora significativa na QV. Vários autores relataram o mesmo achado. Patki et al. (59) avaliaram, prospectivamente, 37 pacientes com LM tratados com 1.000U de abobotulinumtoxina com utilização do ICIQ-SF para avaliação da QV. Os autores observaram melhora da QV representada pela queda dos escores de 17,7 para 5,2 após três meses de seguimento.

Schurch et al. (181), em estudo randomizado, duplo-cego, multicêntrico e controlado com placebo, relataram melhora da QV em 59 pacientes divididos em três grupos tratados com 300U, 200U de onabotulinumtoxina e placebo em seguimento de 24 semanas. Nos pacientes tratados com onabotulinumtoxina, a droga produziu melhora significativa nos escores do I-QOL (Incontinence Quality of Life Questionnaire) em comparação com o grupo placebo.

Kalsi et al. (182) avaliaram as mudanças na QV de pacientes portadores de HD neurogênica e idiopática tratados com 300U e 200U de onabotulinumtoxina, respectivamente. Utilizaram os questionários UDI-6 (Urogenital Distress Inventory 6-item short form) e o IIQ-7 (Incontinence Impact Questionnaire 7-item short form). Os autores concluíram que a injeção intradetrusora de onabotulinumtoxina produziu melhora comparável e significativa na QV nos dois grupos de pacientes em seguimento de 16 semanas.

Ehren et al. (74), em estudo duplo-cego, randomizado e controlado com placebo, avaliaram 31 pacientes na sua maioria com LM tratados com 500U de abobotulinumtoxina e placebo durante 26 semanas. Similarmente ao presente estudo, a análise do Qualiveen demonstrou melhora significativa na QV no grupo tratado com abobotulinumtoxina.

A análise das mudanças médias, antes e após 24 semanas, ocorridas entre os dois grupos, revelou que a onabotulinumtoxina foi superior à oxibutinina em todos os parâmetros analisados. A melhora nos parâmetros urodinâmicos produziu impacto extremamente positivo na QV.

Segundo Pannek e Kullik (77), o regime de tratamento que leva a uma avaliação urodinâmica favorável e à continência urinária correlaciona-se com melhor QV. Dados semelhantes são corroborados por Schurch et al. (181) que relataram que mudanças favoráveis na QV estão acompanhadas por melhoras significativas da capacidade cistométrica e sintomas de incontinência.

Acreditamos que outro fator extremamente importante, que tenha contribuído com melhora da QV em nosso estudo, foi o perfil de boa tolerabilidade da onabotulinumtoxina, pois não foram relatados efeitos colaterais nesse grupo de pacientes.

Patki et al. (59) relataram 82% de continência após 12 semanas com uso de 1000U de abobotulinumtoxina em 37 pacientes portadores de LM. Kuo (183) obteve continência urinária em 64% dos 50 pacientes tratados com 200U de onabotulinumtoxina em seguimento de 12 semanas.

O grupo que recebeu a onabotulinumtoxina apresentou uma redução significativamente maior da pressão detrusora máxima em comparação ao grupo tratado com oxibutinina fato que, provavelmente, contribuiu para o menor número de episódios de infecções urinárias.

## 6 – Complicações

Boca seca foi referida pela maioria dos pacientes tratados com oxibutinina. Sua incidência varia de 17% a 97% nos usuários de oxibutinina de liberação imediata administrada por via oral (85, 91). Isso se deve à ação antagonista nos receptores M<sub>3</sub> que regulam a secreção salivar na parótida (85, 97).

Hematúria macroscópica de leve intensidade nas primeiras 24h foi observada em oito pacientes (28,57%) tratados com injeção intradetrusora da onabotulinumtoxina. Essa incidência contrasta com a relatada por Karsenty et al. (127), em revisão sistemática da literatura, que hematúria leve variou de 2%-21%. Acreditamos que essa grande variação de incidência de hematúria seja devido ao fato de não se ter definições claras, nos trabalhos avaliados, sobre o que é hematúria leve, moderada ou grave. Portanto, dificulta sobremaneira a comparação de diferentes estudos.

A DA foi abolida no grupo tratado com onabotulinumtoxina enquanto 53,3% dos pacientes tratados com oxibutinina que referiram sintomas de DA no início do estudo permaneceram com a mesma sintomatologia. Schurch et al. (138) trataram 21 pacientes com 300U de onabotulinumtoxina e observaram que em três pacientes portadores de tetraplegia os sintomas de DA desapareceram. Uma limitação do nosso estudo foi o fato de que avaliamos apenas os relatos de sinais

e sintomas feitos pelos pacientes, devido à dificuldade em se verificar a PA domiciliar. Salientamos também que a DA pode ser silenciosa, ou seja, ausência de sinais e sintomas durante elevação da PA como descrito por Lisenmeyer et al. (184).

No presente estudo, nenhum paciente evoluiu com ITU sintomática relacionada à injeção de onabotulinumtoxina. Alvares et al. (126) também não relataram ITU sintomática em 22 pacientes portadores de LM tratados com onabotulinumtoxina intradetrusora. Contrariamente, Apostolidis e Fowler (110) relataram que a incidência varia de 4%-20%.

Acreditamos que o motivo para ausência de ITU em nossos pacientes foi o uso de antibiótico apropriado, na maioria das vezes, ciprofloxacina na dose de 1g por dia administrada por VO, durante sete dias, com o procedimento tendo sido realizado no terceiro dia de uso da droga. A opção do uso do referido esquema foi devido ao fato de que todos os pacientes realizavam CVIL e, portanto, a bexiga apresentava-se colonizada.

Jeffery et al. (149) relataram uso de dose única de 1g de cefuroxima ou 120mg de gentamicina, não sendo observado casos de infecção urinária. Vale ressaltar que os pacientes apresentavam HD idiopática e nenhum deles realizava CVIL antes do procedimento.

Popat et al. (118) relataram uso de 100mg de trimetropin duas vezes ao dia durante três dias e observaram três casos (4%) de infecção urinária em 65 pacientes tratados.

Schurch et al. (139) relataram infecção urinária relacionada à aplicação de onabotulinumtoxina em aproximadamente, 25% dos 59 pacientes tratados. Os mesmos autores referiram apenas o uso de antibiótico profilático por período apropriado, não fazendo referência à droga usada, dose ou período de utilização.

Recentemente, Mouttalib et al. (185) trataram 42 pacientes com 300U de onabotulinumtoxina ou 750U de abobotulinumtoxina e observaram, na primeira semana pós procedimento, uma taxa de 7,1% de ITU sintomática. Os mesmos autores, com base em seus dados, preconizam o uso de antibióticos de rotina para esse grupo de pacientes.

O relato de efeitos adversos sistêmicos da TBA é raro. Não observamos nenhum efeito sistêmico. A técnica utilizada foi a mesma descrita por Schurch et al. (138). Fraqueza muscular generalizada é, geralmente, transitória (150).

Jeffery et al. (149) utilizaram 500U de abobotulinumtoxina em 25 pacientes com hiperatividade detrusora idiopática e observaram um caso astenia que evoluiu com resolução completa após seis semanas. Grosse et al. (148) utilizaram 750U de abobotulinumtoxina em 22 pacientes, alguns com até sete aplicações, e relataram quatro casos de astenia.

Wyndaele e van Dromme (150) relataram dois casos com utilização de 1000U de abobotulinumtoxina e 300U de onabotulinumtoxina. Em ambos os casos, a recuperação da força muscular ocorreu por volta do terceiro mês. Del Popolo et al. (186) relataram os mesmos efeitos em cinco de 199 pacientes (2,51%), todos tratados com doses de 1.000U de abobotulinumtoxina.

Os dados sugerem que efeitos adversos sistêmicos são mais comumente associados com uso da abobotulinumtoxina (149).

Para Karsenty et al. (127), a fraqueza muscular, possivelmente, é um efeito relacionado a alguns fatores como a dose, intervalo de aplicação ou técnica de injeção, isto é, devido perfuração do detrusor durante injeção e difusão para estruturas vizinhas.

Mehnert et al. (187) injetaram 300U de onabotulinumtoxina associado ao gadolínio, contraste utilizado para ressonância magnética (RMN), em seis pacientes com HD neurogênica. Em três pacientes, a injeção foi realizada em 30 pontos e, nos outros três, em 10 pontos. Imediatamente ao procedimento, foi realizada RM e determinada a quantidade de contraste presente no detrusor e em estruturas vizinhas. Os autores demonstraram que 82,4% da solução de onabotulinumtoxina e gadolínio injetada estavam dentro do detrusor e o restante detectado fora do músculo. Ficou claro que a agulha perfurou o detrusor durante o procedimento. Como todos os pacientes apresentaram boa resposta clínica e urodinâmica sem relatarem efeitos adversos, os autores concluíram ser a técnica eficiente e segura.

Nossos dados demonstraram que a onabotulinumtoxina não foi capaz de promover melhora nos parâmetros avaliados em quatro pacientes (14,28%) e um deles evoluiu com redução da complacência vesical.

Reitz et al. (123) identificaram nove pacientes em 200 (4,5%) como não respondedores e que, similarmente ao nosso trabalho, também não apresentaram benefícios clínicos ou urodinâmicos após uso da onabotulinumtoxina. Segundo os

mesmos autores, as razões porque esses pacientes não apresentaram resposta não puderam ser determinadas. Porém, falhas durante a preparação da medicação, diluição ou injeção não puderam ser excluídos.

Sahai et al. (188) avaliaram 33 pacientes com HD idiopática tratados com 200U de onabotulinumtoxina. Cinco pacientes (15,1%) não apresentaram resposta clínica ou urodinâmica após 24 semanas. Os autores relataram que pressão detrusora máxima igual ou superior a 110cm H<sub>2</sub>O na avaliação inicial está associada à falha de tratamento.

Del Popolo et al. (186) relataram que 20 pacientes de 199 (10,05%), 15 após a primeira injeção e cinco após injeções repetidas de abobotulinumtoxina, demonstraram resposta clínica pobre sendo classificados como não respondedores e que, apesar do aumento da capacidade cistométrica máxima, observaram padrão urodinâmico de complacência vesical reduzida sem HD.

Esse quadro, provavelmente, é devido à redução da elasticidade da parede da bexiga que, usualmente, é a expressão funcional da substituição do detrusor por tecido conectivo (186). Porém, segundo Comperàt et al. (152), a injeção de onabotulinumtoxina não levou ao aumento da atividade fibrótica dentro da parede vesical, ao contrário, pacientes tratados previamente com TBA apresentaram significativamente menos fibrose que aqueles não tratados.

Stöhrer et al. (189) relataram taxa de 5% de não respondedores à injeção de TBA (onabotulinumtoxina e abobotulinumtoxina). Em três pacientes que foram tratados com mais de quatro injeções, foi diagnosticado desenvolvimento de anticorpos anti-TBA. Em nosso estudo, um dos critérios de inclusão foi a ausência

de uso prévio de TBA para excluir possível falta de resposta devido formação de anticorpos anti-TBA.

O uso da TBA em pacientes com HDN está associado a altas taxas de satisfação relatada pelos pacientes. Kessler et al. (144) relataram que mais de 80% de seus pacientes encontravam-se satisfeitos ou muito satisfeitos. O mesmo é referido por Kuo (183) que encontrou taxa de satisfação de 78% em seus pacientes em seguimento de três meses.

A TBA injetada diretamente no detrusor mostra-se eficaz, segura e um procedimento minimamente invasivo. Porém, não representa um tratamento definitivo para pacientes refratários à terapia conservadora. No entanto, é uma opção antes de se propor um procedimento de grande porte e de morbidade elevada como a ampliação vesical.

## 7 – Considerações finais

Até a presente data, os estudos com TBA têm sido conduzidos em pacientes que não apresentaram uma resposta satisfatória ou não toleraram os antimuscarínicos para tratar a HDN que são considerados tratamento de primeira linha (28, 35, 59, 62, 72-80). Porém, a taxa de interrupção do tratamento, em longo prazo, mostra-se elevada (90).

No início do desenho do presente estudo, em meados de 2008, nos deparamos com um conflito ético que poderia ser creditado à pesquisa e um problema metodológico. Seria ético oferecer a um grupo de pacientes que já estava em uso de medicação uma nova opção de tratamento, mesmo que na

época já demonstrava ser um procedimento minimamente invasivo? Seria metodologicamente aceitável comparar um tratamento de “primeira linha” com um procedimento tido como de “segunda linha”?

O projeto foi então encaminhado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas sem ressalvas.

A escolha da oxibutinina de liberação imediata, responsável pelos maiores índices de efeitos colaterais, foi devida ser a única droga antimuscarínica padronizada pela Secretaria Estadual de Saúde do Estado de Goiás e que é distribuída, gratuitamente pela OVG, aos pacientes portadores de bexiga neurogênica. Nós temos consciência que essa escolha pode ter inserido vieses no estudo.

A utilização de 300U de onabotulinumtoxina foi baseada no trabalho de Schurch et al. (139) que preconizava essa dose. Recentemente, Cruz et al. (140) relataram que a eficácia e o tempo de duração do efeito foram similares nos dois grupos que receberam 200U e 300U de onabotulinumtoxina. Esse relato, em um futuro próximo, vai contribuir para a redução do custo do procedimento.

A TBA não tem sido avaliada como primeira linha de tratamento, primariamente, devido ao seu custo e por ser um procedimento que envolve manipulação endoscópica do paciente. Segundo Visco et al. (164), dado à eficácia nem sempre adequada e à baixa adesão em longo prazo dos antimuscarínicos, os pesquisadores deveriam avaliar o quanto a TBA tem um papel como terapia de

primeira linha em pacientes com HD idiopática. Devemos considerar que nossa população estudada é representada por pacientes portadores de LM e que segundo Mahfouz e Corcos (190), acima de 50% desses pacientes, não tratados, desenvolverão sérias complicações urológicas.

Levando-se em consideração a alta taxa de satisfação dos pacientes, a melhora da qualidade de vida, a segurança e efetividade do procedimento, a possibilidade de aplicações repetidas sem causar perda do efeito ou dano à bexiga, talvez a TBA possa ser considerada não mais como uma segunda opção de tratamento de pacientes com HDN, mas como primeira linha de tratamento.



## ***Conclusões***

---



## ***6. Conclusões***

---

- 6.1.** O uso oral de oxibutinina e a injeção intradetrusora de onabotulinumtoxina produziram melhora significativa nos parâmetros urodinâmicos, no número de perdas urinárias em 24h e impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes portadores de lesão medular tratados nesse estudo.
- 6.2.** Comparando a resposta objetiva (estudo urodinâmico) e subjetiva (questionário de qualidade de vida) dos dois grupos, a onabotulinumtoxina mostrou-se mais eficaz que a oxibutinina em todos os parâmetros avaliados.



## ***Referências Bibliográficas***

---



## *7. Referências Bibliográficas*

---

1. Chiu WT, Lin HC, Lam C, Chu SF, Chiang YH, Tsai SH. Review paper: epidemiology of traumatic spinal cord injury: comparisons between developed and developing countries. *Asia Pac J Public Health*. 2010;22(1):9-18.
2. van den Berg ME, Castellote JM, Mahillo-Fernandez I, de Pedro-Cuesta J. Incidence of spinal cord injury worldwide: a systematic review. *Neuroepidemiology*. 2010;34(3):184-92.
3. Leal-Filho MB, Borges G, Almeida BR, Aguiar Ade A, Vieira MA, Dantas Kda S, et al. Spinal cord injury: epidemiological study of 386 cases with emphasis on those patients admitted more than four hours after the trauma. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008;66(2B):365-8.
4. Wyndaele M, Wyndaele JJ. Incidence, prevalence and epidemiology of spinal cord injury: what learns a worldwide literature survey? *Spinal Cord*. 2006;44(9):523-9.
5. Sekhon LH, Fehlings MG. Epidemiology, demographics, and pathophysiology of acute spinal cord injury. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001;26(24 Suppl):S2-12.

6. Costa P, Perrouin-Verbe B, Colvez A, Didier J, Marquis P, Marrel A, et al. Quality of life in spinal cord injury patients with urinary difficulties. Development and validation of qualiveen. *Eur Urol*. 2001;39(1):107-13.
7. French DD, Campbell RR, Sabharwal S, Nelson AL, Palacios PA, Gavin-Dreschnack D. Health care costs for patients with chronic spinal cord injury in the Veterans Health Administration. *J Spinal Cord Med*. 2007;30(5):477-81.
8. Sahai A, Cortes E, Seth J, Khan MS, Panicker J, Kelleher C, et al. Neurogenic detrusor overactivity in patients with spinal cord injury: evaluation and management. *Curr Urol Rep*. 2011;12(6):404-12.
9. Watanabe T, Rivas DA, Chancellor MB. Urodynamics of spinal cord injury. *Urol Clin North Am*. 1996;23(3):459-73.
10. Gupta A, Deepika S, Taly AB, Srivastava A, Surender V, Thyloth M. Quality of life and psychological problems in patients undergoing neurological rehabilitation. *Ann Indian Acad Neurol*. 2008;11(4):225-30.
11. Cameron AP, Wallner LP, Tate DG, Sarma AV, Rodriguez GM, Clemens JQ. Bladder management after spinal cord injury in the United States 1972 to 2005. *J Urol*. 2010;184(1):213-7.

12. Lombardi G, Del Popolo G. Clinical outcome of sacral neuromodulation in incomplete spinal cord injured patients suffering from neurogenic lower urinary tract symptoms. *Spinal Cord*. 2009;47(6):486-91.
13. Lidal IB, Snekkevik H, Aamodt G, Hjeltnes N, Biering-Sorensen F, Stanghelle JK. Mortality after spinal cord injury in Norway. *J Rehabil Med*. 2007;39(2):145-51.
14. Martens FM, den Hollander PP, Snoek GJ, Koldewijn EL, van Kerrebroeck PE, Heesakkers JP. Quality of life in complete spinal cord injury patients with a brindley bladder stimulator compared to a matched control group. *Neurourol Urodyn*. 2011.
15. Wheeler JS, Jr., Walter JW. Acute urologic management of the patient with spinal cord injury. Initial hospitalization. *Urol Clin North Am*. 1993;20(3):403-11.
16. Borges PM, Hackler RH. The urologic status of the Vietnam war paraplegic: a 15-year prospective followup. *J Urol*. 1982;127(4):710-1.
17. Jamil F. Towards a catheter free status in neurogenic bladder dysfunction: a review of bladder management options in spinal cord injury (SCI). *Spinal Cord*. 2001;39(7):355-61.
18. DeVivo MJ, Kartus PL, Stover SL, Rutt RD, Fine PR. Cause of death for patients with spinal cord injuries. *Arch Intern Med*. 1989;149(8):1761-6.

19. Soden RJ, Walsh J, Middleton JW, Craven ML, Rutkowski SB, Yeo JD. Causes of death after spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2000;38(10):604-10.
20. Ditunno JF, Little JW, Tessler A, Burns AS. Spinal shock revisited: a four-phase model. *Spinal Cord*. 2004;42(7):383-95.
21. Karlet MC. Acute management of the patient with spinal cord injury. *Int J Trauma Nurs*. 2001;7(2):43-8.
22. Krassioukov A, Claydon VE. The clinical problems in cardiovascular control following spinal cord injury: an overview. *Prog Brain Res*. 2006;152:223-9.
23. Krassioukov AV, Karlsson AK, Wecht JM, Wuermsler LA, Mathias CJ, Marino RJ. Assessment of autonomic dysfunction following spinal cord injury: rationale for additions to International Standards for Neurological Assessment. *J Rehabil Res Dev*. 2007;44(1):103-12.
24. Popa C, Popa F, Grigorean VT, Onose G, Sandu AM, Popescu M, et al. Vascular dysfunctions following spinal cord injury. *J Med Life*. 2010;3(3):275-85.
25. Biering-Sorensen F, Bagi P, Hoiby N. Urinary tract infections in patients with spinal cord lesions: treatment and prevention. *Drugs*. 2001;61(9):1275-87.
26. Samson G, Cardenas DD. Neurogenic bladder in spinal cord injury. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2007;18(2):255-74, vi.

27. Walker J. Spinal cord injuries: acute care management and rehabilitation. Nurs Stand. 2009;23(42):47-56; quiz 8, 60.
28. Sievert KD, Amend B, Gakis G, Toomey P, Badke A, Kaps HP, et al. Early sacral neuromodulation prevents urinary incontinence after complete spinal cord injury. Ann Neurol. 2010;67(1):74-84.
29. Weld KJ, Dmochowski RR. Association of level of injury and bladder behavior in patients with post-traumatic spinal cord injury. Urology. 2000;55(4):490-4.
30. Clemens JQ. Basic bladder neurophysiology. Urol Clin North Am. 2010;37(4):487-94.
31. Kaplan SA, Chancellor MB, Blaivas JG. Bladder and sphincter behavior in patients with spinal cord lesions. J Urol. 1991;146(1):113-7.
32. McGuire EJ, Woodside JR, Borden TA, Weiss RM. Prognostic value of urodynamic testing in myelodysplastic patients. J Urol. 1981;126(2):205-9.
33. Chartier-Kastler E, Denys P. Intermittent catheterization with hydrophilic catheters as a treatment of chronic neurogenic urinary retention. Neurourol Urodyn. 2011;30(1):21-31.

34. Chen CY, Liao CH, Kuo HC. Therapeutic effects of detrusor botulinum toxin A injection on neurogenic detrusor overactivity in patients with different levels of spinal cord injury and types of detrusor sphincter dyssynergia. *Spinal Cord*. 2011.
35. Hori S, Patki P, Attar KH, Ismail S, Vasconcelos JC, Shah PJ. Patients' perspective of botulinum toxin-A as a long-term treatment option for neurogenic detrusor overactivity secondary to spinal cord injury. *BJU Int*. 2009;104(2):216-20.
36. Ku JH. The management of neurogenic bladder and quality of life in spinal cord injury. *BJU Int*. 2006;98(4):739-45.
37. Ku JH, Choi WJ, Lee KY, Jung TY, Lee JK, Park WH, et al. Complications of the upper urinary tract in patients with spinal cord injury: a long-term follow-up study. *Urol Res*. 2005;33(6):435-9.
38. Pannek J, Gocking K, Bersch U. Clinical usefulness of the memokath stent as a second-line procedure after sphincterotomy failure. *J Endourol*. 2011;25(2):335-9.
39. Ferreira R, D'Ancona CA. Rizotomia sacral percutânea no tratamento da hiperatividade detrusora de origem neurogênica. Campinas, São Paulo, Brasil: Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP; 2005.
40. Hansen RB, Biering-Sorensen F, Kristensen JK. Urinary calculi following traumatic spinal cord injury. *Scand J Urol Nephrol*. 2007;41(2):115-9.

41. Colachis SC, 3rd, Clinchot DM. Autonomic hyperreflexia associated with recurrent cardiac arrest: case report. *Spinal Cord*. 1997;35(4):256-7.
42. Silver JR. Early autonomic dysreflexia. *Spinal Cord*. 2000;38(4):229-33.
43. Krassioukov A, Warburton DE, Teasell R, Eng JJ. A systematic review of the management of autonomic dysreflexia after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2009;90(4):682-95.
44. Furusawa K, Tokuhira A, Sugiyama H, Ikeda A, Tajima F, Genda E, et al. Incidence of symptomatic autonomic dysreflexia varies according to the bowel and bladder management techniques in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2011;49(1):49-54.
45. Kalisvaart JF, Katsumi HK, Ronningen LD, Hovey RM. Bladder cancer in spinal cord injury patients. *Spinal Cord*. 2010;48(3):257-61.
46. Bejany DE, Lockhart JL, Rhamy RK. Malignant vesical tumors following spinal cord injury. *J Urol*. 1987;138(6):1390-2.
47. Groah SL, Weitzenkamp DA, Lammertse DP, Whiteneck GG, Lezotte DC, Hamman RF. Excess risk of bladder cancer in spinal cord injury: evidence for an association between indwelling catheter use and bladder cancer. *Arch Phys Med Rehabil*. 2002;83(3):346-51.

48. Kaufman JM, Fam B, Jacobs SC, Gabilondo F, Yalla S, Kane JP, et al. Bladder cancer and squamous metaplasia in spinal cord injury patients. *J Urol.* 1977;118(6):967-71.
49. Subramonian K, Cartwright RA, Harnden P, Harrison SC. Bladder cancer in patients with spinal cord injuries. *BJU Int.* 2004;93(6):739-43.
50. Shokeir AA. Squamous cell carcinoma of the bladder: pathology, diagnosis and treatment. *BJU Int.* 2004;93(2):216-20.
51. West DA, Cummings JM, Longo WE, Virgo KS, Johnson FE, Parra RO. Role of chronic catheterization in the development of bladder cancer in patients with spinal cord injury. *Urology.* 1999;53(2):292-7.
52. Lapidés J, Diokno AC, Silber SJ, Lowe BS. Clean, intermittent self-catheterization in the treatment of urinary tract disease. *J Urol.* 1972;107(3):458-61.
53. Feifer A, Corcos J. Contemporary role of suprapubic cystostomy in treatment of neuropathic bladder dysfunction in spinal cord injured patients. *Neurourol Urodyn.* 2008;27(6):475-9.
54. Lapidés J, Diokno AC, Gould FR, Lowe BS. Further observations on self-catheterization. *J Urol.* 1976;116(2):169-71.

55. Webb RJ, Lawson AL, Neal DE. Clean intermittent self-catheterisation in 172 adults. *Br J Urol.* 1990;65(1):20-3.
56. Uehling DT, Smith J, Meyer J, Bruskewitz R. Impact of an intermittent catheterization program on children with myelomeningocele. *Pediatrics.* 1985;76(6):892-5.
57. Pettersson-Hammerstad K, Jonsson O, Svennung IB, Karlsson AK. Impaired renal function in newly spinal cord injured patients improves in the chronic state--effect of clean intermittent catheterization? *J Urol.* 2008;180(1):187-91; discussion 91.
58. Cameron AP, Wallner LP, Tate DG, Sarma AV, Rodriguez GM, Clemens JQ. Bladder Management After Spinal Cord Injury in the United States 1972 to 2005. *J Urol.* 2010;188(1):213-7.
59. Patki PS, Hamid R, Arumugam K, Shah PJ, Craggs M. Botulinum toxin-type A in the treatment of drug-resistant neurogenic detrusor overactivity secondary to traumatic spinal cord injury. *BJU Int.* 2006;98(1):77-82.
60. Weld KJ, Dmochowski RR. Effect of bladder management on urological complications in spinal cord injured patients. *J Urol.* 2000;163(3):768-72.

61. Yavuzer G, Gok H, Tuncer S, Soygur T, Arikan N, Arasil T. Compliance with bladder management in spinal cord injury patients. *Spinal Cord*. 2000;38(12):762-5.
62. Kennelly MJ, Lemack GE, Foote JE, Trop CS. Efficacy and safety of oxybutynin transdermal system in spinal cord injury patients with neurogenic detrusor overactivity and incontinence: an open-label, dose-titration study. *Urology*. 2009;74(4):741-5.
63. Di Benedetto P. Clean intermittent self-catheterization in neuro-urology. *European journal of physical and rehabilitation medicine*. 2011;47(4):651-9.
64. Maynard FM, Diokno AC. Clean intermittent catheterization for spinal cord injury patients. *J Urol*. 1982;128(3):477-80.
65. Kessler TM, Ryu G, Burkhard FC. Clean intermittent self-catheterization: a burden for the patient? *Neurourol Urodyn*. 2009;28(1):18-21.
66. Logan K, Shaw C, Webber I, Samuel S, Broome L. Patients' experiences of learning clean intermittent self-catheterization: a qualitative study. *J Adv Nurs*. 2008;62(1):32-40.
67. Valtonen K, Karlsson AK, Siosteen A, Dahlof LG, Viikari-Juntura E. Satisfaction with sexual life among persons with traumatic spinal cord injury and meningomyelocele. *Disabil Rehabil*. 2006;28(16):965-76.

68. Ku JH, Oh SJ, Jeon HG, Shin HI, Paik NJ, Yoo T, et al. Sexual activity in Korean male patients on clean intermittent catheterization with neurogenic bladder due to spinal cord injury. *Int J Urol.* 2006;13(1):42-6.
69. Girotti ME, MacCornick S, Perisse H, Batezini NS, Almeida FG. Determining the variables associated to clean intermittent self-catheterization adherence rate: one-year follow-up study. *Int Braz J Urol.* 2011;37(6):766-72.
70. Oh SJ, Ku JH, Jeon HG, Shin HI, Paik NJ, Yoo T. Health-related quality of life of patients using clean intermittent catheterization for neurogenic bladder secondary to spinal cord injury. *Urology.* 2005;65(2):306-10.
71. Akkoc Y. Health-related quality of life of patients using clean intermittent catheterization for neurogenic bladder secondary to spinal cord injury. *Urology.* 2005;66(6):1360; author reply
72. Chancellor MB, Anderson RU, Boone TB. Pharmacotherapy for neurogenic detrusor overactivity. *Am J Phys Med Rehabil.* 2006;85(6):536-45.
73. Chapple C, Khullar V, Gabriel Z, Dooley JA. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2005;48(1):5-26.

74. Ehren I, Volz D, Farrelly E, Berglund L, Brundin L, Hultling C, et al. Efficacy and impact of botulinum toxin A on quality of life in patients with neurogenic detrusor overactivity: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Scand J Urol Nephrol.* 2007;41(4):335-40.
75. Nosseir M, Hinkel A, Pannek J. Clinical usefulness of urodynamic assessment for maintenance of bladder function in patients with spinal cord injury. *Neurourol Urodyn.* 2007;26(2):228-33.
76. Pannek J, Gocking K, Bersch U. Long-term effects of repeated intradetrusor botulinum neurotoxin A injections on detrusor function in patients with neurogenic bladder dysfunction. *BJU Int.* 2009;104(9):1246-50.
77. Pannek J, Kullik B. Does optimizing bladder management equal optimizing quality of life? Correlation between health-related quality of life and urodynamic parameters in patients with spinal cord lesions. *Urology.* 2009;74(2):263-6.
78. Wefer B, Ehlken B, Bremer J, Burgdorfer H, Domurath B, Hampel C, et al. Treatment outcomes and resource use of patients with neurogenic detrusor overactivity receiving botulinum toxin A (BOTOX) therapy in Germany. *World J Urol.* 2010;28(3):385-90.
79. Andersson KE. Antimuscarinic mechanisms and the overactive detrusor: an update. *Eur Urol.* 2011;59(3):377-86.

80. Lee YS, Choo MS, Lee JY, Oh SJ, Lee KS. Symptom change after discontinuation of successful antimuscarinic treatment in patients with overactive bladder symptoms: a randomised, multicentre trial. *International journal of clinical practice*. 2011;65(9):997-1004.
81. Kay GG, Granville LJ. Antimuscarinic agents: implications and concerns in the management of overactive bladder in the elderly. *Clin Ther*. 2005;27(1):127-38; quiz 39-40.
82. Diokno A, Ingber M. Oxybutynin in detrusor overactivity. *Urol Clin North Am*. 2006;33(4):439-45, vii.
83. Chapple CR. Muscarinic receptor antagonists in the treatment of overactive bladder. *Urology*. 2000;55(5A Suppl):33-46; discussion 50.
84. Kennelly MJ. A comparative review of oxybutynin chloride formulations: pharmacokinetics and therapeutic efficacy in overactive bladder. *Rev Urol*. 2010;12(1):12-9.
85. Chapple CR, Yamanishi T, Chess-Williams R. Muscarinic receptor subtypes and management of the overactive bladder. *Urology*. 2002;60(5 Suppl 1):82-8; discussion 8-9.
86. McCrery RJ, Appell RA. Oxybutynin: an overview of the available formulations. *Ther Clin Risk Manag*. 2006;2(1):19-24.

87. Ferrara P, D'Aleo CM, Tarquini E, Salvatore S, Salvaggio E. Side-effects of oral or intravesical oxybutynin chloride in children with spina bifida. *BJU Int.* 2001;87(7):674-8.
88. Masuda H, Kim YT, Tyagi S, Chancellor MB, de Miguel F, Yoshimura N. Local effects of antimuscarinics. *Urol Clin North Am.* 2006;33(4):511-8, ix-x.
89. Reitz A, Schurch B. Intravesical therapy options for neurogenic detrusor overactivity. *Spinal Cord.* 2004;42(5):267-72.
90. Yarker YE, Goa KL, Fitton A. Oxybutynin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic use in detrusor instability. *Drugs Aging.* 1995;6(3):243-62.
91. Abrams P, Andersson KE. Muscarinic receptor antagonists for overactive bladder. *BJU Int.* 2007;100(5):987-1006.
92. Andersson KE, Chapple CR. Oxybutynin and the overactive bladder. *World J Urol.* 2001;19(5):319-23.
93. Scheife R, Takeda M. Central nervous system safety of anticholinergic drugs for the treatment of overactive bladder in the elderly. *Clin Ther.* 2005;27(2):144-53.

94. Herschorn S, Stothers L, Carlson K, Egerdie B, Gajewski JB, Pommerville P, et al. Tolerability of 5 mg solifenacin once daily versus 5 mg oxybutynin immediate release 3 times daily: results of the VECTOR trial. *J Urol*. 2010;183(5):1892-8.
95. Bennett N, O'Leary M, Patel AS, Xavier M, Erickson JR, Chancellor MB. Can higher doses of oxybutynin improve efficacy in neurogenic bladder? *J Urol*. 2004;171(2 Pt 1):749-51.
96. Robinson D, Cardozo L. New drug treatments for urinary incontinence. *Maturitas*. 2010;65(4):340-7.
97. Bang LM, Easthope SE, Perry CM. Transdermal oxybutynin: for overactive bladder. *Drugs Aging*. 2003;20(11):857-64.
98. Gopal M, Haynes K, Bellamy SL, Arya LA. Discontinuation rates of anticholinergic medications used for the treatment of lower urinary tract symptoms. *Obstet Gynecol*. 2008;112(6):1311-8.
99. Thuroff JW, Chartier-Kastler E, Corcus J, Humke J, Jonas U, Palmtag H, et al. Medical treatment and medical side effects in urinary incontinence in the elderly. *World J Urol*. 1998;16 Suppl 1:S48-61.

100. Amarenco G, Marquis P, McCarthy C, Richard F. [Quality of life of women with stress urinary incontinence with or without pollakiuria]. *Presse Med.* 1998;27(1):5-10.
101. Stohrer M, Murtz G, Kramer G, Schnabel F, Arnold EP, Wyndaele JJ. Propiverine compared to oxybutynin in neurogenic detrusor overactivity--results of a randomized, double-blind, multicenter clinical study. *Eur Urol.* 2007;51(1):235-42.
102. Di Stasi SM, Giannantoni A, Vespasiani G, Navarra P, Capelli G, Massoud R, et al. Intravesical electromotive administration of oxybutynin in patients with detrusor hyperreflexia unresponsive to standard anticholinergic regimens. *J Urol.* 2001;165(2):491-8.
103. Vaidyanathan S, Soni BM, Brown E, Sett P, Krishnan KR, Bingley J, et al. Effect of intermittent urethral catheterization and oxybutynin bladder instillation on urinary continence status and quality of life in a selected group of spinal cord injury patients with neuropathic bladder dysfunction. *Spinal Cord.* 1998;36(6):409-14.
104. Szollar SM, Lee SM. Intravesical oxybutynin for spinal cord injury patients. *Spinal Cord.* 1996;34(5):284-7.
105. Del Popolo G, Mencarini M, Nelli F, Lazzeri M. Controversy over the pharmacological treatments of storage symptoms in spinal cord injury patients: a literature overview. *Spinal Cord.* 2012;50(1):8-13.

106. Amend B, Hennenlotter J, Schafer T, Horstmann M, Stenzl A, Sievert KD. Effective treatment of neurogenic detrusor dysfunction by combined high-dosed antimuscarinics without increased side-effects. *Eur Urol.* 2008;53(5):1021-8.
107. Natalin R, Reis LO, Alpendre C, Ikari LY, Prudente A, D'Ancona CA. Triple therapy in refractory detrusor overactivity: a preliminary study. *World J Urol.* 2010;28(1):79-85.
108. Lazzeri M, Spinelli M, Zanollo A, Turini D. Intravesical vanilloids and neurogenic incontinence: ten years experience. *Urol Int.* 2004;72(2):145-9.
109. Giannantoni A, Di Stasi SM, Stephen RL, Bini V, Costantini E, Porena M. Intravesical resiniferatoxin versus botulinum-A toxin injections for neurogenic detrusor overactivity: a prospective randomized study. *J Urol.* 2004;172(1):240-3.
110. Apostolidis A, Fowler CJ. The use of botulinum neurotoxin type A (BoNTA) in urology. *J Neural Transm.* 2008;115(4):593-605.
111. Houle AM, Vernet O, Jednak R, Pippi Salle JL, Farmer JP. Bladder function before and after selective dorsal rhizotomy in children with cerebral palsy. *J Urol.* 1998;160(3 Pt 2):1088-91.
112. Meirowsky AM, Scheibert CD, Hinchey TR. Studies on the sacral reflex arc in paraplegia; response of the bladder to surgical elimination of sacral nerve impulses by rhizotomy. *J Neurosurg.* 1950;7(1):33-8.

113. Toczek SK, McCullough DC, Boggs JS. Sacral rootlet rhizotomy at the conus medullaris for hypertonic neurogenic bladder. *J Neurosurg.* 1978;48(2):193-6.
114. Gasparini ME, Schmidt RA, Tanagho EA. Selective sacral rhizotomy in the management of the reflex neuropathic bladder: a report on 17 patients with long-term followup. *J Urol.* 1992;148(4):1207-10.
115. Mulcahy JJ, Young AB. Percutaneous radiofrequency sacral rhizotomy in the treatment of the hyperreflexic bladder. *J Urol.* 1978;120(5):557-8.
116. Mulcahy JJ, Young AB. Long-term follow-up of percutaneous radiofrequency sacral rhizotomy. *Urology.* 1990;35(1):76-7.
117. Ferreira RS, Levi d'Ancona CA, Dantas-Filho VP, Rodrigues Netto N, Jr., Miyaoka R. Percutaneous radiofrequency sacral rhizotomy in the treatment of neurogenic detrusor overactivity in spinal cord injured patients. *Actas Urol Esp.* 2011;35(6):325-30.
118. Popat R, Apostolidis A, Kalsi V, Gonzales G, Fowler CJ, Dasgupta P. A comparison between the response of patients with idiopathic detrusor overactivity and neurogenic detrusor overactivity to the first intradetrusor injection of botulinum-A toxin. *J Urol.* 2005;174(3):984-9.

119. Gurung PM, Attar KH, Abdul-Rahman A, Morris T, Hamid R, Shah PJ. Long-term outcomes of augmentation ileocystoplasty in patients with spinal cord injury: a minimum of 10 years of follow-up. *BJU Int.* 2011;109(8):236-42.
120. Chen JL, Kuo HC. Long-term outcomes of augmentation enterocystoplasty with an ileal segment in patients with spinal cord injury. *J Formos Med Assoc.* 2009;108(6):475-80.
121. Tow AM, Toh KL, Chan SP, Consigliere D. Botulinum toxin type A for refractory neurogenic detrusor overactivity in spinal cord injured patients in Singapore. *Ann Acad Med Singapore.* 2007;36(1):11-7.
122. Padmanabhan P, Scarpero HM, Milam DF, Dmochowski RR, Penson DF. Five-year cost analysis of intra-detrusor injection of botulinum toxin type A and augmentation cystoplasty for refractory neurogenic detrusor overactivity. *World J Urol.* 2010;29(1):51-7.
123. Reitz A, Stohrer M, Kramer G, Del Popolo G, Chartier-Kastler E, Pannek J, et al. European experience of 200 cases treated with botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle for urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *Eur Urol.* 2004;45(4):510-5.
124. Schurch B, Schmid DM, Stohrer M. Treatment of neurogenic incontinence with botulinum toxin A. *N Engl J Med.* 2000;342(9):665.

125. Stohrer M, Schurch B, Kramer G, Schmid DM, Gaul G, Hauri D. Botulinum A toxin in the treatment of detrusor hyperreflexia in spinal cord injury. A new alternative to medical and surgical procedure? *Neurourol Urodyn.* 1999;18(4):401-2.
126. Alvares RA, Silva JA, Barboza AL, Monteiro RT. Botulinum toxin A in the treatment of spinal cord injury patients with refractory neurogenic detrusor overactivity. *Int Braz J Urol.* 2010;36(6):732-7.
127. Karsenty G, Denys P, Amarenco G, De Seze M, Game X, Haab F, et al. Botulinum toxin A (Botox) intradetrusor injections in adults with neurogenic detrusor overactivity/neurogenic overactive bladder: a systematic literature review. *Eur Urol.* 2008;53(2):275-87.
128. Leippold T, Reitz A, Schurch B. Botulinum toxin as a new therapy option for voiding disorders: current state of the art. *Eur Urol.* 2003;44(2):165-74.
129. Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, et al. Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA.* 2001;285(8):1059-70.
130. Nitti VW. Botulinum toxin for the treatment of idiopathic and neurogenic overactive bladder: state of the art. *Rev Urol.* 2006;8(4):198-208.

131. 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;63(6):1071-5.
132. Ruffion A, Capelle O, Paparel P, Leriche B, Leriche A, Grise P. What is the optimum dose of type A botulinum toxin for treating neurogenic bladder overactivity? *BJU Int*. 2006;97(5):1030-4.
133. Yokoyama T, Chancellor MB, Oguma K, Yamamoto Y, Suzuki T, Kumon H, et al. Botulinum toxin type A for the treatment of lower urinary tract disorders. *Int J Urol*. 2012;19(3):202-15.
134. Lam SM. The basic science of botulinum toxin. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2003;11(4):431-8.
135. Apostolidis A, Dasgupta P, Denys P, Elneil S, Fowler CJ, Giannantoni A, et al. Recommendations on the use of botulinum toxin in the treatment of lower urinary tract disorders and pelvic floor dysfunctions: a European consensus report. *Eur Urol*. 2009;55(1):100-19.
136. Mangera A, Andersson KE, Apostolidis A, Chapple C, Dasgupta P, Giannantoni A, et al. Contemporary management of lower urinary tract disease with botulinum toxin A: a systematic review of botox (onabotulinumtoxinA) and dysport (abobotulinumtoxinA). *Eur Urol*. 2011;60(4):784-95.

137. 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;139(5):919-22.
138. 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;164(3 Pt 1):692-7.
139. Schurch B, de Seze M, Denys P, Chartier-Kastler E, Haab F, Everaert K, et al. 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;174(1):196-200.
140. Cruz F, Herschorn S, Aliotta P, Brin M, Thompson C, Lam W, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol.* 2011;60(4):742-50..
141. Grosse J, Kramer G, Stohrer M. Success of repeat detrusor injections of botulinum a toxin in patients with severe neurogenic detrusor overactivity and incontinence. *Eur Urol.* 2005;47(5):653-9.

142. Kalsi V, Popat RB, Apostolidis A, Kavia R, Odeyemi IA, Dakin HA, et al. Cost-consequence analysis evaluating the use of botulinum neurotoxin-A in patients with detrusor overactivity based on clinical outcomes observed at a single UK centre. *Eur Urol.* 2006;49(3):519-27.
143. Karsenty G, Reitz A, Lindemann G, Boy S, Schurch B. Persistence of therapeutic effect after repeated injections of botulinum toxin type A to treat incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *Urology.* 2006;68(6):1193-7.
144. Kessler TM, Danuser H, Schumacher M, Studer UE, Burkhard FC. Botulinum A toxin injections into the detrusor: an effective treatment in idiopathic and neurogenic detrusor overactivity? *Neurourol Urodyn.* 2005;24(3):231-6.
145. Kuo HC. Urodynamic evidence of effectiveness of botulinum A toxin injection in treatment of detrusor overactivity refractory to anticholinergic agents. *Urology.* 2004;63(5):868-72.
146. Schulte-Baukloh H, Schobert J, Stolze T, Sturzebecher B, Weiss C, Knispel HH. Efficacy of botulinum-A toxin bladder injections for the treatment of neurogenic detrusor overactivity in multiple sclerosis patients: an objective and subjective analysis. *Neurourol Urodyn.* 2006;25(2):110-5.
147. Kuo HC. Will suburothelial injection of small dose of botulinum A toxin have similar therapeutic effects and less adverse events for refractory detrusor overactivity? *Urology.* 2006;68(5):993-7; discussion 7-8.

148. Grosse J, Kramer G, Jakse G. Comparing two types of botulinum-A toxin detrusor injections in patients with severe neurogenic detrusor overactivity: a case-control study. *BJU Int.* 2009;104(5):651-6.
149. Jeffery S, Fynes M, Lee F, Wang K, Williams L, Morley R. Efficacy and complications of intradetrusor injection with botulinum toxin A in patients with refractory idiopathic detrusor overactivity. *BJU Int.* 2007;100(6):1302-6.
150. Wyndaele JJ, Van Dromme SA. Muscular weakness as side effect of botulinum toxin injection for neurogenic detrusor overactivity. *Spinal Cord.* 2002;40(11):599-600.
151. Haferkamp A, Schurch B, Reitz A, Kregel U, Grosse J, Kramer G, et al. Lack of ultrastructural detrusor changes following endoscopic injection of botulinum toxin type a in overactive neurogenic bladder. *Eur Urol.* 2004;46(6):784-91.
152. Comperat E, Reitz A, Delcourt A, Capron F, Denys P, Chartier-Kastler E. Histologic features in the urinary bladder wall affected from neurogenic overactivity--a comparison of inflammation, oedema and fibrosis with and without injection of botulinum toxin type A. *Eur Urol.* 2006;50(5):1058-64.
153. Hu Y, Mak JN, Wong YW, Leong JC, Luk KD. Quality of life of traumatic spinal cord injured patients in Hong Kong. *J Rehabil Med.* 2008;40(2):126-31.

154. Ku JH. Health-related quality of life in patients with spinal cord injury: review of the short form 36-health questionnaire survey. *Yonsei Med J.* 2007;48(3):360-70.
155. Bonniaud V, Parratte B. [Cross-cultural adaptation of health-related quality of life questionnaire: English version of Qualiveen abstract]. *Ann Readapt Med Phys.* 2006;49(3):92-9.
156. D'Ancona CA, Tamanini JT, Botega N, Lavoura N, Ferreira R, Leitao V, et al. Quality of life of neurogenic patients: translation and validation of the Portuguese version of Qualiveen. *Int Urol Nephrol.* 2009;41(1):29-33.
157. Schurch B, Denys P, Kozma CM, Reese PR, Slaton T, Barron R. Reliability and validity of the Incontinence Quality of Life questionnaire in patients with neurogenic urinary incontinence. *Arch Phys Med Rehabil.* 2007;88(5):646-52.
158. Naughton MJ, Donovan J, Badia X, Corcos J, Gotoh M, Kelleher C, et al. Symptom severity and QOL scales for urinary incontinence. *Gastroenterology.* 2004;126(1 Suppl 1):S114-23.
159. de la Rosette JJ, Witjes WP, Schafer W, Abrams P, Donovan JL, Peters TJ, et al. Relationships between lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction: results from the ICS-"BPH" study. *Neurourol Urodyn.* 1998;17(2):99-108.

160. Robinson D, Anders K, Cardozo L, Bidmead J. Outcome measures in urogynaecology: the clinicians' perspective. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2007;18(3):273-9.
161. Maynard FM, Jr., Bracken MB, Creasey G, Ditunno JF, Jr., Donovan WH, Ducker TB, et al. International Standards for Neurological and Functional Classification of Spinal Cord Injury. American Spinal Injury Association. *Spinal Cord.* 1997;35(5):266-74.
162. Schafer W, Abrams P, Liao L, Mattiasson A, Pesce F, Spangberg A, et al. Good urodynamic practices: uroflowmetry, filling cystometry, and pressure-flow studies. *Neurourol Urodyn.* 2002;21(3):261-74.
163. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology.* 2003;61(1):37-49.
164. Visco AG, Brubaker L, Richter HE, Nygaard I, Paraiso MF, Meneffee SA, et al. Anticholinergic versus botulinum toxin A comparison trial for the treatment of bothersome urge urinary incontinence: ABC trial. *Contemporary clinical trials.* 2012;33(1):184-96.
165. Cameron AP, Rodriguez GM, Schomer KG. Systematic review of urological followup after spinal cord injury. *J Urol.* 2012;187(2):391-7..

166. Ronco E, Denys P, Bernede-Bauduin C, Laffont I, Martel P, Salomon J, et al. Diagnostic criteria of urinary tract infection in male patients with spinal cord injury. *Neurorehabil Neural Repair*. 2011;25(4):351-8.
167. Salomon J, Schnitzler A, Ville Y, Laffont I, Perronne C, Denys P, et al. Prevention of urinary tract infection in six spinal cord-injured pregnant women who gave birth to seven children under a weekly oral cyclic antibiotic program. *Int J Infect Dis*. 2009;13(3):399-402.
168. Esclarin De Ruz A, Garcia Leoni E, Herruzo Cabrera R. Epidemiology and risk factors for urinary tract infection in patients with spinal cord injury. *J Urol*. 2000;164(4):1285-9.
169. Newman E, Price M. Bacteriuria in patients with spinal cord lesions: its relationship to urinary drainage appliances. *Arch Phys Med Rehabil*. 1977;58(10):427-30.
170. Game X, Castel-Lacanal E, Bentaleb Y, Thiry-Escudie I, De Boissezon X, Malavaud B, et al. Botulinum toxin A detrusor injections in patients with neurogenic detrusor overactivity significantly decrease the incidence of symptomatic urinary tract infections. *Eur Urol*. 2008;53(3):613-8.
171. Morton SC, Shekelle PG, Adams JL, Bennett C, Dobkin BH, Montgomerie J, et al. Antimicrobial prophylaxis for urinary tract infection in persons with spinal cord dysfunction. *Arch Phys Med Rehabil*. 2002;83(1):129-38.

172. Opperman EA. Cranberry is not effective for the prevention or treatment of urinary tract infections in individuals with spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2010;48(6):451-6.
173. Dorsett P, Geraghty T. Health-related outcomes of people with spinal cord injury--a 10 year longitudinal study. *Spinal Cord*. 2008;46(5):386-91.
174. Jaglal SB, Munce SE, Guilcher SJ, Couris CM, Fung K, Craven BC, et al. Health system factors associated with rehospitalizations after traumatic spinal cord injury: a population-based study. *Spinal Cord*. 2009;47(8):604-9.
175. Waites KB, Canupp KC, DeVivo MJ. Epidemiology and risk factors for urinary tract infection following spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 1993;74(7):691-5.
176. Linsenmeyer TA, Oakley A. Accuracy of individuals with spinal cord injury at predicting urinary tract infections based on their symptoms. *J Spinal Cord Med*. 2003;26(4):352-7.
177. Gribble MJ, Puterman ML, McCallum NM. Pyuria: its relationship to bacteriuria in spinal cord injured patients on intermittent catheterization. *Arch Phys Med Rehabil*. 1989;70(5):376-9.

178. Siroky MB. Pathogenesis of bacteriuria and infection in the spinal cord injured patient. *Am J Med.* 2002;113 Suppl 1A:67S-79S.
179. Giannantoni A, Mearini E, Del Zingaro M, Porena M. Six-year follow-up of botulinum toxin A intradetrusorial injections in patients with refractory neurogenic detrusor overactivity: clinical and urodynamic results. *Eur Urol.* 2009;55(3):705-11.
180. Homma Y, Paick JS, Lee JG, Kawabe K. Clinical efficacy and tolerability of extended-release tolterodine and immediate-release oxybutynin in Japanese and Korean patients with an overactive bladder: a randomized, placebo-controlled trial. *BJU Int.* 2003;92(7):741-7.
181. Schurch B, Denys P, Kozma CM, Reese PR, Slaton T, Barron RL. Botulinum toxin A improves the quality of life of patients with neurogenic urinary incontinence. *Eur Urol.* 2007;52(3):850-8.
182. Kalsi V, Apostolidis A, Popat R, Gonzales G, Fowler CJ, Dasgupta P. Quality of life changes in patients with neurogenic versus idiopathic detrusor overactivity after intradetrusor injections of botulinum neurotoxin type A and correlations with lower urinary tract symptoms and urodynamic changes. *Eur Urol.* 2006;49(3):528-35.
183. Kuo HC. Therapeutic satisfaction and dissatisfaction in patients with spinal cord lesions and detrusor sphincter dyssynergia who received detrusor botulinum toxin a injection. *Urology.* 2008;72(5):1056-60.

184. Linsenkemper TA, Campagnolo DI, Chou IH. Silent autonomic dysreflexia during voiding in men with spinal cord injuries. *J Urol*. 1996;155(2):519-22.
185. Mouttalib S, Khan S, Castel-Lacanal E, Guillotreau J, De Boissezon X, Malavaud B, et al. Risk of urinary tract infection after detrusor botulinum toxin A injections for refractory neurogenic detrusor overactivity in patients with no antibiotic treatment. *BJU Int*. 2010;106(11):1677-80.
186. Del Popolo G, Filocamo MT, Li Marzi V, Macchiarella A, Cecconi F, Lombardi G, et al. Neurogenic detrusor overactivity treated with english botulinum toxin a: 8-year experience of one single centre. *Eur Urol*. 2008;53(5):1013-19.
187. Mehnert U, Boy S, Schmid M, Reitz A, von Hessling A, Hodler J, et al. A morphological evaluation of botulinum neurotoxin A injections into the detrusor muscle using magnetic resonance imaging. *World J Urol*. 2009;27(3):397-403.
188. Sahai A, Khan MS, Le Gall N, Dasgupta P. Urodynamic assessment of poor responders after botulinum toxin-A treatment for overactive bladder. *Urology*. 2008;71(3):455-9.
189. Stoehrer M, Wolff A, Kramer G, Steiner R, Lmochner-Ernst D, Leuth D, et al. Treatment of neurogenic detrusor overactivity with botulinum toxin A: the first seven years. *Urol Int*. 2009;83(4):379-85.

190. Mahfouz W, Corcos J. Management of detrusor external sphincter dyssynergia in neurogenic bladder. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2011;47(4):639-50.



## ***Anexos***

---



## 8. Anexos

---

### 8.1. Anexo 1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

#### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

(De acordo com as Normas e Diretrizes da Resolução 196/96 - CNS - MS)

**Estudo comparativo entre cloridrato de oxibutinina e toxina botulínica tipo A em pacientes portadores de lesão medular com hiperatividade do detrusor: resposta na avaliação urodinâmica e impacto na qualidade de vida**

#### Pesquisadores Responsáveis:

Prof. Dr. Carlos Arturo Levi D'Ancona  
Professor Titular de Urologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas - FCM / UNICAMP, Campinas, SP, Brasil.

Dr. Rúiter Silva Ferreira  
Pós Graduando em Urologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas - FCM / UNICAMP, Campinas, SP, Brasil. Médico do Setor de Urologia do Centro de Reabilitação e Readaptação Dr. Henrique Santillo – CRER, Goiânia, GO, Brasil.

#### Instituição:

Centro de Reabilitação e Readaptação Dr. Henrique Santillo - CRER, Setor Urologia, Goiânia, Goiás, Brasil.

#### JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:

1. A bexiga neurogênica acompanha lesões do sistema nervoso central como traumas, doenças degenerativas, doenças inflamatórias e acidentes vasculares cerebrais. A função da bexiga urinária está sob o controle do cérebro. Quando um paciente apresenta uma lesão na medula, por exemplo, num acidente de carro, acidente durante mergulho ou acidente com arma de fogo e etc., a comunicação entre o cérebro e a bexiga urinária fica comprometida. Isso pode fazer com que a bexiga contraia mais vezes que o necessário de forma involuntária. A consequência disso é o aumento da pressão dentro da bexiga que com o tempo levará a um dano nos rins e dificuldade de manter a continência urinária. O objetivo desta pesquisa é avaliar duas formas

distintas de tratar a bexiga neurogênica: uso de medicação via oral (oxibutinina) e aplicação de toxina botulínica tipo A diretamente no músculo da bexiga.

2. Para inclusão na pesquisa você será submetido a uma consulta clínica detalhada, a exames de laboratório, ultrassonografia das vias urinárias, uretrocistografia e ao estudo urodinâmico. Durante a avaliação urodinâmica será necessária a passagem de uma sonda na bexiga e outra no reto para a realização do exame. O exame é bem tolerado, mas pode causar dor na uretra e uma piora dos sintomas nas horas que seguem a realização do mesmo. Raramente os pacientes apresentam infecção urinária. No decorrer do estudo, serão realizadas novas avaliações urodinâmicas um mês, 3 meses e 6 meses após início do tratamento.
3. Após essa avaliação inicial você será randomizado (sorteado) para compor o Grupo I ou Grupo II do estudo e preencherá três questionários. Será necessário o preenchimento dos mesmos em todas as visitas de avaliação.
4. Os pacientes do Grupo I receberão medicação (oxibutinina) a ser usada por via oral, um comprimido a cada 8 horas. O uso dessa medicação pode levar ao surgimento de boca seca, obstipação intestinal e borramento visual. São esses os efeitos colaterais mais frequentemente relatados.
5. Os pacientes do Grupo II serão submetidos à aplicação de toxina botulínica tipo A diretamente no músculo da bexiga. O procedimento será realizado no centro cirúrgico por meio de cistoscopia (introdução de um aparelho na bexiga através da uretra por onde passará a agulha para a injeção da substância). Durante o procedimento, você será submetido à sedação (uso de medicação para dormir) por médico anestesiológico. Antes da data da aplicação será realizada cultura de urina e antibiograma com objetivo de se identificar a bactéria que coloniza a bexiga. Será iniciado antibiótico 3 dias antes do procedimento e mantido por 3 dias após. Geralmente a aplicação é um procedimento minimamente invasivo, mas praticamente todos os pacientes apresentam hematuria (sangue na urina) principalmente nas primeiras 24 horas. Embora muito raros, efeitos colaterais são relatados como fraqueza muscular devido à disseminação da droga pelo corpo. O efeito é passageiro na maioria das vezes.
6. Tratamento alternativo pode-se citar a ampliação da bexiga com utilização de parte de intestino. Porém, o procedimento cirúrgico em si é de grande porte, necessita de permanência no hospital por um período prolongado e riscos de desenvolver efeitos adversos como perfuração da bexiga ampliada, distúrbios metabólicos importantes devido à absorção de substâncias prejudiciais à saúde presentes na urina que serão absorvidas pela parede da bexiga ampliada, infecções urinárias de repetição e não muito raro de difícil tratamento, formação de pedras dentro bexiga e a possibilidade de desenvolvimento de tumores em longo prazo.
7. O único benefício direto que você obterá pela sua participação na pesquisa é a realização do procedimento sem qualquer ônus para você e sua família bem como todo seu acompanhamento médico ao longo do estudo e após o seu encerramento.

8. Você tem assegurado o direito de resposta e esclarecimento a quaisquer dúvidas e/ou perguntas sobre a pesquisa.
9. Você tem a liberdade de deixar a pesquisa a qualquer momento, mesmo que tenha consentido inicialmente em participar da mesma, sem prejuízo para si próprio.
10. Você tem garantia de privacidade, sigilo e anonimato pela sua participação no estudo. Os resultados obtidos serão utilizados com a única e exclusiva finalidade de divulgação científica.
11. A instituição dispõe de condições de oferecer tratamento médico em caso de algum dano relativo à pesquisa causado durante o andamento da mesma.

Eu, \_\_\_\_\_, após esclarecimento detalhado sobre a pesquisa concordo em participar da mesma tendo assegurado todos os meus direitos.

Goiânia - GO, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

---

Prof. Dr. Carlos Arturo Levi D'Ancona  
Orientador da pesquisa

---

Dr. Rúiter Silva Ferreira  
Pós Graduando FCM / UNICAMP  
Pesquisador Responsável

**CONTATOS:**

Prof. Dr. Carlos Arturo Levi D'Ancona  
Comissão de Ética em Pesquisa FCM/UNICAMP  
Dr. Rúiter Silva Ferreira

(19) 3521 7481  
(19) 3521 8846  
(62) 3232 3000





**Sobre seus problemas de bexiga e como você urina atualmente: o que incomoda você**

*Por favor, responda todas as questões marcando a alternativa apropriada.*

**Você fica incomodado (a):**

	<b>De maneira alguma</b>	<b>Levemente</b>	<b>Moderadamente</b>	<b>Muito</b>	<b>Extremamente</b>	<b>Não se aplica *</b>
1. Pela perda de urina durante o dia?	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>
2. Pela perda de urina durante a noite?	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>
3. Por ter que usar absorventes ou forros / coletor externo?	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>
4. Por precisar de um horário programado para urinar durante suas atividades?	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>
5. Pelo tempo gasto para urinar?	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>
6. Porque seu sono é perturbado?	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	
7. Quando viaja?	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>
8. Por problemas de higiene pessoal quando está fora de casa?	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	

<b>Em geral:</b>	<b>De maneira alguma</b>	<b>Levemente</b>	<b>Moderadamente</b>	<b>Muito</b>	<b>Extremamente</b>
9. Seus problemas de bexiga complicam sua vida?	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>

**\* ASSINALE “NÃO SE APLICA” SE ESSA NÃO FOR UMA SITUAÇÃO PRESENTE EM SUA VIDA**

**Sobre seus problemas da bexiga e como você urina atualmente:  
O que você é impedido ou forçado a fazer**

**Por favor, responda todas as questões marcando a alternativa apropriada.**

	Nunca	Raramente	De tempo em tempo	Frequentemente	Sempre
10. Você pode sair de casa sem planejar nada antecipadamente?	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
11. Às vezes você desiste de sair de casa?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
12. Você é mais dependente de outras pessoas por causa dos seus problemas da bexiga?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
13. A sua vida é regulada por seus problemas da bexiga?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4

**Você tem que:**

	Nunca	Raramente	De tempo em tempo	Frequente mente	Sempre
14. Planejar tudo?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
15. Pensar em levar uma troca de roupa e/ou absorventes / coletor externo?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
16. Usar absorventes / coletor externo como precaução?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
17. Tomar cuidado com a quantidade de líquido que você bebe?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4

***Sobre seus problemas da bexiga e como você urina atualmente: o que preocupa você***

*Por favor, responda todas as questões marcando a alternativa apropriada.*

**Você se preocupa com:**

	De maneira alguma	Levemente	Moderada- mente	Muito	Extremamente	Não se aplica*
18. Cheiro de urina?	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	
19. Ter infecções urinárias?	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	
20. A piora dos seus problemas da bexiga?	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	
21. Incomodar a(o) sua (seu) companheira(o) à noite?	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>
22. Perda de urina durante a relação sexual?	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>
23. Efeitos colaterais provocados pelos medicamentos que você tem que tomar?	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	
24. Problemas de pele causados pela perda de urina?	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	
25. Problemas financeiros por causa dos gastos devido aos seus problemas da bexiga?	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	

**\* ASSINALE “NÃO SE APLICA” SE ESSA NÃO FOR UMA SITUAÇÃO PRESENTE EM SUA VIDA**

***Sobre seus problemas da bexiga e como você urina atualmente: o que você sente***

*Por favor, responda todas as questões marcando a alternativa apropriada.*

	<b>De maneira alguma</b>	<b>Levemente</b>	<b>Moderada- mente</b>	<b>Muito</b>	<b>Extremamente</b>
26. Você sente vergonha por causa de seus problemas da bexiga?	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
27. Você sente perda de auto-estima por causa de seus problemas da bexiga?	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
28. Você tem que esconder seus problemas da bexiga?	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
29. Você se preocupa com as reações das outras pessoas se tiver que ficar muito tempo no banheiro?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>
30. Você se sente preocupado por causa de seus problemas da bexiga?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>

**As questões a seguir são sobre como você se sente de maneira geral**

**Por favor, responda todas as questões marcando a alternativa apropriada.**

**Como você se sente:**

	Muito ruim	Um pouco ruim	Nem bem nem ruim	Um pouco bem	Muito bem
31. Sobre a atitude das pessoas em relação a você e da maneira como olham você por causa de sua situação / deficiência?	<input type="checkbox"/> -2	<input type="checkbox"/> -1	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> +1	<input type="checkbox"/> +2
32. Sobre o seu ânimo / estado de espírito?	<input type="checkbox"/> -2	<input type="checkbox"/> -1	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> +1	<input type="checkbox"/> +2
33. Sobre seu relacionamento com outras pessoas?	<input type="checkbox"/> -2	<input type="checkbox"/> -1	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> +1	<input type="checkbox"/> +2
34. Sobre sua capacidade (ou dificuldade) com as atividades diárias em casa (serviço doméstico, manutenção,...) ou fora de casa?	<input type="checkbox"/> -2	<input type="checkbox"/> -1	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> +1	<input type="checkbox"/> +2
35. Sobre quanto tempo você precisa para fazer as coisas em geral?	<input type="checkbox"/> -2	<input type="checkbox"/> -1	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> +1	<input type="checkbox"/> +2
36. Sobre sua vida sexual?	<input type="checkbox"/> -2	<input type="checkbox"/> -1	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> +1	<input type="checkbox"/> +2
37. Sobre sua capacidade (ou dificuldade) para relaxar?	<input type="checkbox"/> -2	<input type="checkbox"/> -1	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> +1	<input type="checkbox"/> +2
38. Sobre sua capacidade (ou dificuldade) de se locomover fora de casa?	<input type="checkbox"/> -2	<input type="checkbox"/> -1	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> +1	<input type="checkbox"/> +2
39. Sobre todos os gastos envolvidos, devido a sua condição física?	<input type="checkbox"/> -2	<input type="checkbox"/> -1	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> +1	<input type="checkbox"/> +2
40. Sobre como você urina?	<input type="checkbox"/> -2	<input type="checkbox"/> -1	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> +1	<input type="checkbox"/> +2

Você respondeu esse questionário sozinho?

<sub>1</sub> sim

<sub>2</sub> não

### **8.3. Anexo 3. Trabalho enviado para publicação**

#### **A comparison study of oxybutynin and botulinum toxin for neurogenic detrusor overactivity**

Rúiter Silva Ferreira<sup>a,b,\*</sup>, Carlos Arturo Levi D'Ancona<sup>a</sup>, Mauricio Carneiro Rassi<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Division of Urology, School of Medical Sciences, State University of Campinas  
(UNICAMP), Campinas, Sao Paulo, Brazil

<sup>b</sup> Division of Urology, Dr. Henrique Santillo Rehabilitation Center (CRER), Goiania,  
Goias, Brazil

\* Corresponding author. Rúiter Silva Ferreira; Tel.: 55 62 3281 9490; Fax: 55 62 3941  
9498

E-mail address: [ruitersf@uol.com.br](mailto:ruitersf@uol.com.br) (R.S. Ferreira).

Running head: oxybutynin and botulinum toxin

Keywords: Neurogenic detrusor overactivity; Botulinum toxin; OnabotulinumtoxinA;  
Oxybutynin; Quality of life; Spinal cord injury; Urodynamic evaluation

## Abstract

**Purpose:** To compare the effects of oxybutynin and onabotulinumtoxinA on the urodynamic parameters and quality of life in patients with neurogenic detrusor overactivity.

**Materials and Methods:** Sixty-eight adult patients with a spinal cord injury and detrusor overactivity were randomized into two groups. Patients in group 1 (n = 34) were treated with 5 mg of oxybutynin orally 3 times daily, and patients in group 2 (n = 34) received 300 units of OnabotulinumtoxinA. The endpoints were the number of episodes of urinary incontinence, maximum cystometric capacity, maximum detrusor pressure and bladder compliance at the beginning and the end of the study, and quality of life using the Qualiveen questionnaire. The evaluations were performed before randomization and at 4 and 24 weeks after treatment initiation.

**Results:** A significant decrease in the number of episodes of urinary incontinence was observed in both of the groups. There was a significant improvement in all urodynamic parameters in the onabotulinumtoxinA group as compared to the oxybutynin group. The same was observed for the quality of life scores assessed by the Qualiveen questionnaire. One patient complained of dry mouth and dropped out of group 1. Six patients did not complete the study in onabotulinumtoxinA group (two patients due to incomplete follow-up and four patients due to protocol violation). No systemic adverse events of OnabotulinumtoxinA were reported.

**Conclusions:** A comparison of the two medications showed a significantly improved response with onabotulinumtoxinA in comparison to oxybutynin.

## Introduction

Spinal cord injury is often associated with neurogenic detrusor overactivity (NDO). The major treatment goal for these patients is the preservation of renal function.<sup>1</sup> Patients with neurogenic bladder dysfunction frequently struggle with urinary incontinence that may severely affect their quality of life (QoL).<sup>2</sup>

Oral antimuscarinic agents have been widely used as a first-line treatment option for NDO. However, this class of medications is ineffective in some patients and may also cause adverse effects (AEs), such as dry mouth, constipation or blurred vision.<sup>3</sup>

Intradetrusor injections of botulinum toxin A (BTX-A) have been used as a second-line option for patients who cannot tolerate antimuscarinics or do not respond adequately to antimuscarinic agents.<sup>4</sup> The effects of BTX-A on the neuromuscular junction have been extensively described and consist of an inhibition of acetylcholine release that results in muscle relaxation.<sup>5</sup> There is also evidence that BTX-A inhibits other neurotransmitters, such as adenosine triphosphate, and neuropeptides, such as substance P.<sup>6</sup> BTX-A has also been suggested to play a role in regulating the expression of purinergic receptors and capsaicin in the afferent neurons of the bladder wall.<sup>7</sup>

The first report of a direct BTX-A injection into the detrusor muscle was published in 2000 by Schurch et al.,<sup>8</sup> who studied patients with detrusor overactivity (DO) secondary to spinal cord injury (SCI). Since this study, BTX-A has been proven effective in improving urodynamic parameters, such as maximum cystometric capacity (MCC), maximum detrusor pressure ( $P_{det_{max}}$ ), and bladder compliance, in addition to QoL.<sup>5</sup> Recently, Wu et al.<sup>9</sup> reported that the cost-benefit ratio of BTX-A treatment was superior to that of antimuscarinics drugs for refractory urge urinary incontinence. In addition, BTX-

A has been associated with a significant reduction in the cost of medications for urinary tract infections (UTIs).<sup>10</sup>

To date, there have been no prospective, randomized trials comparing antimuscarinics and intradetrusor BTX-A injections for the treatment of NDO. The purpose of this study was to compare the effects of oral oxybutynin and intradetrusor injections of onabotulinumtoxinA on urodynamic parameters and QoL in patients with NDO.

## Materials and Methods

This prospective, randomized, controlled clinical trial was performed in two centers from January 2009 to November 2010. The project was approved by the Research Ethical Committee, and each patient read and signed the informed consent forms before study enrollment.

A total of 68 patients with SCI and NDO were recruited for this study. The inclusion criteria age over 18 years, SCI for at least 12 months duration, and undergoing regular CISC. Exclusion criteria included pregnancy, a desire to become pregnant during the study period, breastfeeding, the use of anticoagulants or a report of a blood coagulation disorder, a neuromuscular transmission disorder, the use of any intravesical pharmacologic agents, or any previous use of BTX-A. All patients discontinued any antimuscarinic medications 7 days before the baseline evaluation.

All 68 patients were clinically evaluated according to the neurologic scale developed by the American Spinal Injury Association (ASIA).<sup>11</sup> A laboratory evaluation included serum urea and creatinine measurements, urinalysis, and urine culture with antimicrobial susceptibility testing and imaging, if indicated.

Urinary continence was defined as an absence of urinary incontinence in the intervals between CISCs.<sup>1</sup> Patients were asked to keep a 3-day bladder diary, reporting the frequency and hours of CISC and the incontinent episodes between catheterizations.

All patients completed the Qualiveen questionnaire.<sup>12</sup>

The urodynamic study was performed according to the recommendations set forth by the International Continence Society.<sup>13</sup> The urodynamic parameters were defined according to the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society report.<sup>14</sup>

The bladder diary, urodynamic parameters and QoL evaluations were performed at the beginning of the study and repeated at weeks 4 and 24. The patients reported any applicable AEs at the time of the follow-up visits.

The patients were prospectively randomized to receive 5 mg of immediate-release oxybutynin orally 3 times daily (group 1) or intradetrusor injections of 300 U onabotulinumtoxinA (group 2). The randomization was conducted using opaque, sealed envelopes that were sequentially numbered.

The primary study endpoint was the variation mean in the number of episodes of urinary incontinence per 24 hours, maximum cystometric capacity, maximum detrusor pressure and bladder compliance at the beginning and end (24 weeks) of the study. The secondary objective was QoL as measured by the Qualiveen questionnaire.<sup>12</sup>

The patients were administered antibiotics for 7 days based on the results of the urine culture. Injections were performed on the third day of the antibiotic course in a surgical setting, and the patient was sedated with 2 mg/kg of intravenous propofol. Three hundred units of onabotulinumtoxinA (Allergan, Westport, Ireland) were injected, as

previously described by Schurch et al.<sup>8</sup> The authors chose 300 U because the majority of studies have used this amount of BTX-A.

### *Statistical analysis*

This study was planned with an error of 4% and a power of 80%. The  $\chi^2$  test and Fisher's exact test were used to compare the categorical variables between the two groups. For the baseline evaluation, the Mann-Whitney test was used to compare the continuous variables between the two groups because the distribution was not normal. The Wilcoxon test was used to compare any intragroup variations in the numeric variables between the evaluations conducted at baseline and at the end of the study. We used the Mann-Whitney test to compare the differences in the numeric variables between the baseline and final evaluations in the two groups. The significance level adopted for the statistical tests was 5%. We employed SAS version 9.1.3 statistical software for Windows (SAS Institute, Cary, NC, USA) for all analyses.

### Results

Seven patients did not complete the study. The flowchart is presented in Fig. 1. Of the 61 patients who completed the study, 49 (80.3%) were male. The demographic data of these patients are summarized in Table 1. No statistically significant demographic differences were found between the two groups.

All parameters assessed at baseline are listed in Table 2. The analyses show no statistical differences between the groups.

As shown in Table 3, the oxybutynin treatment resulted in a significant increase in MCC and in bladder compliance and a reduction in  $Pdet_{max}$  and in the number of episodes of incontinence per 24 hours. There was also a significant improvement in QoL.

The onabotulinumtoxinA treatment resulted in a significant increase in MCC and bladder compliance as well as a reduction of  $Pdet_{max}$  and in the number of incontinence episodes per 24 hours. The QoL score analysis showed that BTX-A had a strongly positive effect on QoL, as shown in Table 4.

Table 5 outlines any significant differences between groups 1 and 2 in all parameters assessed. The effects of onabotulinumtoxinA were found to be superior to those of oxybutynin.

Four patients in group 2 (14%) had no changes in their urodynamic parameters or QoL scores. Furthermore, one of these patients suffered a reduction in bladder compliance. Macroscopic hematuria was present during the first 24 hours in eight patients (28%) treated with BTX-A. No systemic AEs were reported in group 2. The AE most commonly reported (72% of the patients in group 1) was dry mouth, and 1 patient dropped out of the study because this adverse effect was not tolerable.

## Discussion

Immediate-release oxybutynin was chosen because several controlled studies have shown it to be effective in controlling DO,<sup>15</sup> and this medication is provided by the public healthcare system. Twenty-four weeks was sufficient time to observe the complete effects of the antimuscarinic medication and onabotulinumtoxinA.

In the literature, there is currently no prospective, randomized, controlled clinical trial comparing the effects of orally administered oxybutynin and intradetrusor injections of

BTX-A in patients with NDO. Stöhrer et al.<sup>16</sup> reported a study examining 15 mg/day of oxybutynin over a 3-week period in 131 patients with a diagnosis of NDO, 122 of whom had SCI. Similar to the present study, the investigators reported a significant increase in MCC and a reduction in Pdet<sub>max</sub>. The investigators also saw a significant increase in bladder compliance, and the number of episodes of urinary incontinence per 24 hours decreased significantly.

Treatment with oxybutynin has provided significant improvements in QoL. Homma et al.<sup>17</sup> reported that, although oxybutynin was associated with a higher rate of side effects than tolterodine, it was superior to placebo in improving QoL. In the present study, 1 of the 34 patients treated with oxybutynin was unable to tolerate the AEs. Yarker et al.<sup>18</sup> also reported a discontinuation rate of 25% because of the side effects from orally administered, immediate-release oxybutynin.

Patients in the onabotulinumtoxinA-treated group also demonstrated a significant improvement in all urodynamic parameters evaluated. Similar to the findings of the present study, Reitz et al.<sup>19</sup> reported a significant increase in mean MCC and bladder compliance after 12 weeks as well as a significant decrease in Pdet<sub>max</sub>.

In the present study, we observed a significant reduction in the number of episodes of urinary incontinence per 24 hours in the onabotulinumtoxinA-treated group. Similar results were reported by Giannantoni et al.,<sup>20</sup> who treated 17 SCI patients with Botox and followed their progress for more than 6 years. This study demonstrated a significant reduction in the mean number of episodes of incontinence per day at the 1-year follow-up.

OnabotulinumtoxinA treatment resulted in a significant increase in the QoL of patients. Schurch et al.<sup>21</sup> reported an improved QoL in 59 patients allocated to three groups and treated with either 300 U of BTX-A, 200 U of onabotulinumtoxinA, or a placebo and

followed for 24 weeks. This study demonstrated a significant improvement in the QoL scores of the onabotulinumtoxinA -treated patients, as compared to the placebo group.

An analysis of the mean differences between the two groups in the urinary parameters from baseline to 24 weeks demonstrated that onabotulinumtoxinA injections were superior to oxybutynin with regard to all parameters analyzed. The improved urodynamic parameters resulted in a positive effect on QoL. According to Pannek et al.,<sup>22</sup> treatment regimens that result in improved urodynamic outcome and urinary continence are associated with an improvement in QoL. It is our belief that another factor that contributed to the improved QoL in the present study was the superior tolerability profile of onabotulinumtoxinA because no AEs were reported in this group.

The urinary continence rates were significantly higher in the onabotulinumtoxinA -treated group (60%) as compared to the oxybutynin-treated group (6%). Karsenty et al.<sup>3</sup> reported a urinary continence rate ranging from 40% to 80%.

Dry mouth was the most common AE reported by patients treated with oxybutynin (72%), with an incidence of 17% to 97% in patients receiving immediate-release oral oxybutynin.<sup>23</sup> Mild macroscopic hematuria during the first 24 hours after the injection was found in eight patients (28%) who received onabotulinumtoxinA treatments. Karsenty et al.<sup>3</sup> reported an incidence of mild hematuria of 2–21%.

No systemic AEs following the onabotulinumtoxinA treatment were observed in the present study. Our injection technique was the same as that described by Schurch et al.<sup>8</sup> Karsenty et al.<sup>3</sup> stated that muscular weakness may be related to factors such as the BTX-A dose, the interval between the injections, or the injection technique, including the consequence of detrusor perforation during the injection and the diffusion of the drug into neighboring structures. In four patients treated with onabotulinumtoxinA (14%), no

changes were found in the urodynamic parameters or QoL scores, and one patient presented with a reduction in bladder compliance. Reitz et al.<sup>19</sup> identified 9 patients out of 200 (4.5%) who failed to respond to onabotulinumtoxinA treatment and experienced no clinical or urodynamic benefits. The reasons for a lack of response in these patients could not be determined. However, the possibility of an error during the dilution or injection of BTX-A could not be excluded. According to Comp erat et al.,<sup>24</sup> BTX-A injections did not lead to any increased fibrotic activity inside the bladder wall.

From an economic point of view, Wu et al.<sup>9</sup> reported that the cost–benefit ratio for BTX-A for the treatment of refractory urge urinary incontinence was superior to that of antimuscarinic drugs. In addition, Wefer et al.<sup>10</sup> recently reported that BTX-A treatment provided a significantly reduced morbidity with NDO and a reduced cost associated with medications for UTIs and devices for incontinence.

This study has some limitations. First, we know that immediate-release oxybutynin is associated with the highest rates of AEs of all antimuscarinics. Comparing the AEs between the groups and our data could have introduced bias. However, immediate-release oxybutynin is the only medication available for treating NDO in the local public healthcare system. Second, we compared two different modalities for treating NDO.

## Conclusions

By comparing both objective (urodynamic study) and subjective (QoL questionnaire) data, onabotulinumtoxinA was found to be more effective than oxybutynin in decrease the number of episodes of urinary incontinence and maximum detrusor pressure, increase maximum cystometric capacity as well as improve quality of life.

## References

1. Pannek, J., Gocking, K., Bersch, U.: Long-term effects of repeated intradetrusor botulinum neurotoxin A injections on detrusor function in patients with neurogenic bladder dysfunction. *BJU international*, **104**: 1246, 2009
2. Grise, P., Ruffion, A., Denys, P. et al.: Efficacy and tolerability of botulinum toxin type A in patients with neurogenic detrusor overactivity and without concomitant anticholinergic therapy: comparison of two doses. *Eur Urol*, **58**: 759, 2010
3. Karsenty, G., Denys, P., Amarenco, G. et al.: Botulinum toxin A (Botox) intradetrusor injections in adults with neurogenic detrusor overactivity/neurogenic overactive bladder: a systematic literature review. *Eur Urol*, **53**: 275, 2008
4. Abdel-Meguid, T. A.: Botulinum toxin-A injections into neurogenic overactive bladder--to include or exclude the trigone? A prospective, randomized, controlled trial. *J Urol*, **184**: 2423, 2010
5. Schurch, B., de Seze, M., Denys, P. et al.: 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*, **174**: 196, 2005
6. Apostolidis, A., Haferkamp, A., Aoki, K. R. Understanding the role of botulinum toxin a in the treatment of the overactive bladder- more than just muscle relaxation. *Eur Urol Suppl*, **5**: 670, 2006
7. Apostolidis, A., Popat, R., Yiangou, Y. et al.: Decreased sensory receptors P2X3 and TRPV1 in suburothelial nerve fibers following intradetrusor injections of botulinum toxin for human detrusor overactivity. *J Urol* , **174**: 977, 2005

8. Schurch, B., Stohrer, M., Kramer, G. et al.: Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol*, **164**: 692, 2000
9. Wu, J. M., Siddiqui, N. Y., Amundsen, C. L. et al.: Cost-effectiveness of botulinum toxin a versus anticholinergic medications for idiopathic urge incontinence. *J Urol*, **181**: 2181, 2009
10. Wefer, B., Ehlken, B., Bremer, J. et al.: Treatment outcomes and resource use of patients with neurogenic detrusor overactivity receiving botulinum toxin A (BOTOX) therapy in Germany. *World J Urol*, **28**: 385, 2010
11. Maynard, F. M., Jr., Bracken, M. B., Creasey, G. et al.: International Standards for Neurological and Functional Classification of Spinal Cord Injury. American Spinal Injury Association. *Spinal Cord*, **35**: 266, 1997
12. D'Ancona, C. A., Tamanini, J. T., Botega, N. et al.: Quality of life of neurogenic patients: translation and validation of the Portuguese version of Qualiveen. *Int Urol Nephrol*, **41**: 29, 2009
13. Schafer, W., Abrams, P., Liao, L. et al.: Good urodynamic practices: uroflowmetry, filling cystometry, and pressure-flow studies. *Neurourol Urodyn*, **21**: 261, 2002
14. Abrams, P., Cardozo, L., Fall, M. et al.: The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology*, **61**: 37, 2003
15. Andersson, K. E., Chapple, C. R.: Oxybutynin and the overactive bladder. *World J Urol*, **19**: 319, 2001

16. Stohrer, M., Murtz, G., Kramer, G. et al.: Propiverine compared to oxybutynin in neurogenic detrusor overactivity--results of a randomized, double-blind, multicenter clinical study. *Eur Urol*, **51**: 235, 2007
17. Homma, Y., Paick, J. S., Lee, J. G. et al.: Clinical efficacy and tolerability of extended-release tolterodine and immediate-release oxybutynin in Japanese and Korean patients with an overactive bladder: a randomized, placebo-controlled trial. *BJU international*, **92**: 741, 2003
18. Yarker, Y. E., Goa, K. L., Fitton, A.: Oxybutynin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic use in detrusor instability. *Drugs Aging*, **6**: 243, 1995
19. Reitz, A., Stohrer, M., Kramer, G. et al.: European experience of 200 cases treated with botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle for urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *Eur Urol*, **45**: 510, 2004
20. Giannantoni, A., Mearini, E., Del Zingaro, M. et al.: Six-year follow-up of botulinum toxin A intradetrusorial injections in patients with refractory neurogenic detrusor overactivity: clinical and urodynamic results. *Eur Urol*, **55**: 705, 2009
21. Schurch, B., Denys, P., Kozma, C. M. et al.: Botulinum toxin A improves the quality of life of patients with neurogenic urinary incontinence. *Eur Urol*, **52**: 850, 2007
22. Pannek, J., Kullik, B.: Does optimizing bladder management equal optimizing quality of life? Correlation between health-related quality of life and urodynamic parameters in patients with spinal cord lesions. *Urology*, **74**: 263, 2009
23. Abrams, P., Andersson, K. E.: Muscarinic receptor antagonists for overactive bladder. *BJU Int*, **100**: 987, 2007

24. Comperat, E., Reitz, A., Delcourt, A. et al.: Histologic features in the urinary bladder wall affected from neurogenic overactivity--a comparison of inflammation, oedema and fibrosis with and without injection of botulinum toxin type A. *Eur Urol*, **50**: 1058, 2006

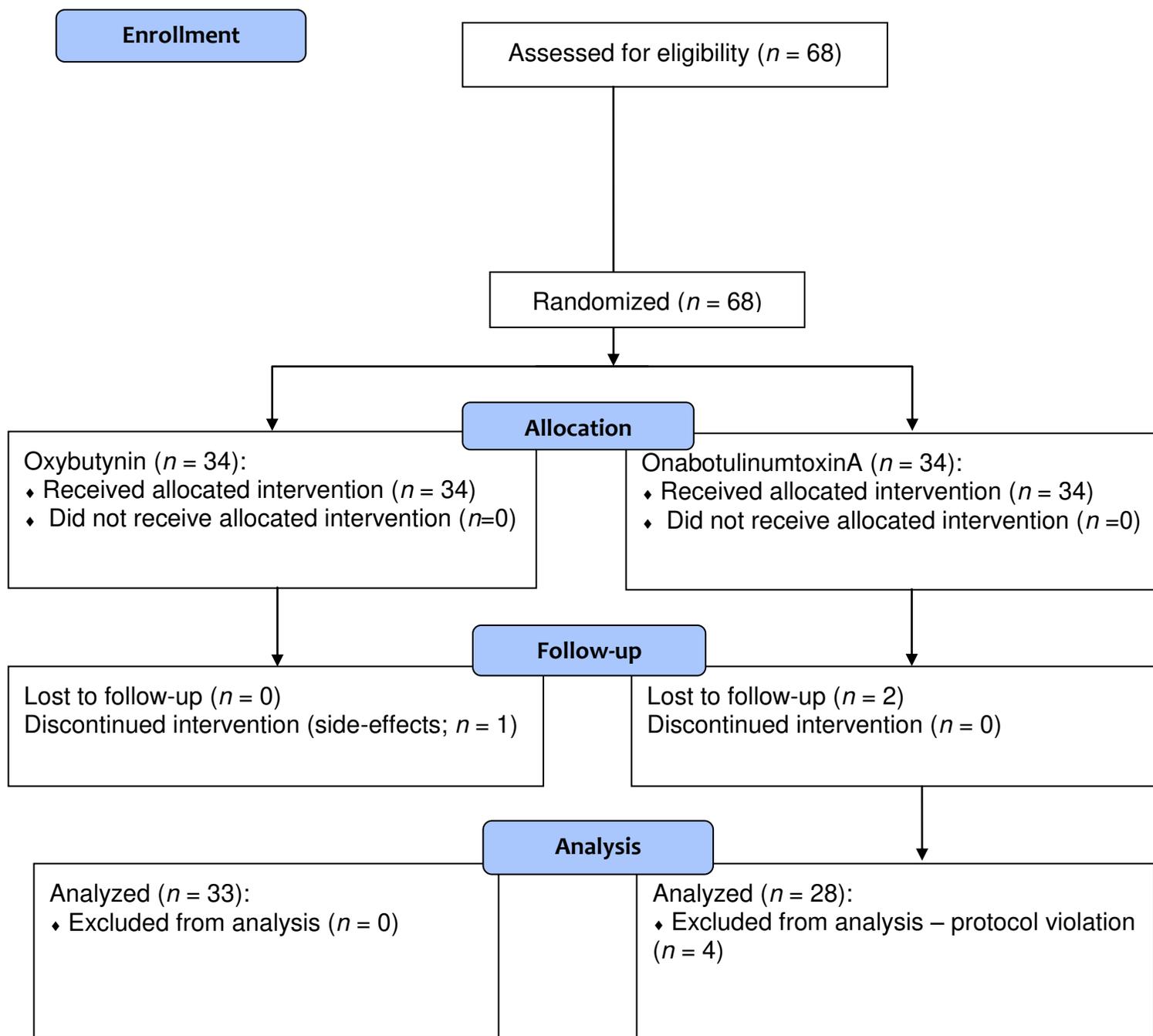


Figure. 1 – Study flowchart

Table 1 – Demographic data

	Group 1 Oxybutynin (n = 33)	Group2 OnabotulinumtoxinA (n = 28)	p value
Gender, male/female	26/7	23/5	0.743*
Age in years, mean ± SD (range)	31 ± 8 (22-52)	33 ± 11 (19-61)	0.839**
Time of injury, mean mo ± SD (range)	25 ± 10 (12-61)	23 ± 8 (12-47)	0.533**
Neurological level			0.956***
T1-T6	23	21	
T7-T12	9	7	
L1	1	0	
ASIA scores			1.000***
A	20	16	
B	11	10	
C	2	2	
D	0	0	

SD = standard deviation; ASIA = American Spinal Injury Association; mo = months

\*  $\chi^2$  test

\*\* Mann-Whitney test

\*\*\* Fisher's exact test

Table 2 – Baseline comparison of groups 1 and 2

Parameters	Group 1 Oxybutynin (n = 33) mean ± SD (range)	Group 2 OnabotulinumtoxinA (n = 28) mean ± SD (range)	p value*
Number of incontinence episodes per 24 hours	8 ± 1 (5-10)	7 ± 1 (6-9)	0.773
MCC, ml	167 ± 36 (87-210)	172 ± 33 (115-225)	0.601
Pdet <sub>max</sub> , cm H <sub>2</sub> O	79 ± 21 (43-121)	79 ± 21 (36-114)	0.884
Bladder compliance, ml/cm H <sub>2</sub> O	14 ± 4 (6-21)	15 ± 3 (6-20)	0.793
Qualiveen, SIUP	3.24 ± 0.39 (2.44 - 4.00)	3.38 ± 0.39 (2.45 - 4.00)	0.111
Qualiveen, QoL index	-1.03 ± 0.60 (-2.00 – -0.11)	-1.28 ± 0.45 (-2.00 – -0.33)	0.052

SD = standard deviation; MCC = maximum cystometric capacity; Pdet<sub>max</sub> = maximum detrusor pressure; QoL = quality of life; SIUP = specific impact of urinary problems.

\* Mann-Whitney test

Table 3 – Comparison of number of episodes of incontinence per 24 hours, urodynamic parameters, and QOL scores in oxybutynin-group at baseline and after 24 weeks

Parameters	Baseline, mean $\pm$ SD (range)	24 wk, mean $\pm$ SD (range)	<i>p</i> value*
No. Incontinence episodes / 24 hours	8 $\pm$ 1 (5-10)	5 $\pm$ 2 (1-10)	<0.001
MCC, ml	167 $\pm$ 36 (87-210)	293 $\pm$ 69 (121-410)	<0.001
Pdet <sub>max</sub> , cmH <sub>2</sub> O	79 $\pm$ 21 (43-121)	58 $\pm$ 19 (29-110)	<0.001
Bladder compliance, ml/cmH <sub>2</sub> O	14 $\pm$ 4 (6-21)	21 $\pm$ 4 (13-31)	<0.001
Qualiveen, SIUP	3.24 $\pm$ 0.39 (2.44 - 4.00)	2.98 $\pm$ 0.49 (2.00 - 4.00)	<0.001
Qualiveen, QoL index	-1.03 $\pm$ 0.60 (-2.00 – -0.11)	-0.91 $\pm$ 0.64 (-2.00 – 0.13)	<0.001

SD = standard deviation; MCC = maximum cystometric capacity; Pdet<sub>max</sub> = maximum detrusor pressure; QoL = quality of life; SIUP = Specific Impact of Urinary Problems;

\* Wilcoxon test

Table 4 – Comparison of the number of incontinence episodes per 24 hours, urodynamic parameters, and QoL scores in onabotulinumtoxinA-group at baseline and after 24 weeks

Parameters	Baseline, mean $\pm$ SD (range)	24 wk, mean $\pm$ SD (range)	p value*
Number of incontinence episodes per 24 hours	7 $\pm$ 1 (6-9)	1 $\pm$ 3 (0-11)	<0.001
MCC, ml	172 $\pm$ 33 (115-225)	461 $\pm$ 139 (130-600)	<0.001
Pdet <sub>max</sub> , cm H <sub>2</sub> O	79 $\pm$ 21 (36-114)	30 $\pm$ 27 (5-105)	<0.001
Bladder compliance, ml/cm H <sub>2</sub> O	15 $\pm$ 3 (6-20)	40 $\pm$ 24 (13-120)	<0.001
Qualiveen, SIUP	3.38 $\pm$ 0.39 (2.45 - 4.00)	1.90 $\pm$ 0.71 (1.15 - 4.00)	<0.001
Qualiveen, QoL index	-1.28 $\pm$ 0.45 (-2.00 – -0.33)	-0.65 $\pm$ 0.49 (-1.56 – 0.11)	<0.001

SD = standard deviation; MCC = maximum cystometric capacity; Pdet<sub>max</sub> = maximum detrusor pressure; QoL = quality of life; SIUP = specific impact of urinary problems;

\* Wilcoxon test

Table 5 – Mean differences between the two groups at 24 week in number of episodes of incontinence per 24 hours, urodynamic parameters, and QoL scores

Parameters	Oxybutynin mean ± SD	OnabotulinumtoxinA mean ± SD	<i>p</i> value*
Number of incontinence episodes per 24 hours	-2.34 ± 1.89	-7.55 ± 3.52	<0.001
MCC, ml	126.24 ± 62.22	289.25 ± 134.52	<0.001
Pdet <sub>max</sub> , cmH <sub>2</sub> O	-21.09 ± 19.95	-48.75 ± 29.34	<0.001
Bladder compliance, ml/cmH <sub>2</sub> O	6.85 ± 5.13	25.82 ± 24.00	0.006
Qualiveen, SIUP	-0.26 ± 0.33	-1.48 ± 0.70	<0.001
Qualiveen, QoL index	0.12 ± 0.26	0.63 ± 0.45	<0.001

SD = standard deviation; MCC = maximum cystometric capacity; Pdet<sup>max</sup> = maximum detrusor pressure; QoL = quality of life; SIUP = Specific Impact of Urinary Problems;

\* Mann-Whitney test

## 8.4. Anexo 4. Aviso de recebimento do artigo enviado para publicação na revista The Journal of Urology :

The screenshot shows a web browser window displaying an email from UOL Mail. The email is a submission confirmation for a manuscript titled "A comparison study of oxybutynin and botulinum toxin for neurogenic d...". The sender is the Journal of Urology, and the recipient is RUI TER SILVA FERREIRA. The email is dated 12/12/2011 11:12. The body of the email contains the following text:

Dear Dr. FERREIRA:

Your manuscript entitled A comparison study of oxybutynin and botulinum toxin for neurogenic detrusor overactivity has been received by *The Journal of Urology*.

You will be notified of the manuscript number once an Editor has been assigned. You will be able to check on the status of your paper by logging into Editorial Manager as an Author at <http://ju.edmgr.com/>.

The Editor will notify you of a decision within the next 6-8 weeks.

Thank you for submitting your manuscript to *The Journal of Urology*.

Sincerely yours,

Mrs. Deborah F. Polly  
Director of AUA Publications