

AS EVIDÊNCIAS SOBRE O USO DA TOXINA BOTULÍNICA PARA O TRATAMENTO DA BEXIGA HIPERATIVA

THE EVIDENCE ON THE USE OF BOTULINUM TOXIN FOR THE TREATMENT OF OVERACTIVE BLADDER

LORENA ARAÚJO DE **ALCÂNTARA**¹, RAPHAELA FREIRE DE **SÁ**¹, LUIZA SOUTO BORGES **BAÊTA**¹, PEDRO BRAGA **CORDEIRO**¹, VICTOR AMARAL FERREIRA DE **AQUINO**¹, FREDERICO BERNARDO **SAPORI**¹, SOFIA CAMPOS DA **ROCHA**¹, PEDRO ICARO NAVARRO **SAPORI**^{2*}

1. Acadêmico do curso de graduação do curso de Medicina da Faculdade de Minas (FAMINAS-BH); 2. Médico, formado na Faculdade de Minas (FAMINAS-BH).

* Faculdade de Minas (Faminas-BH) – Avenida Cristiano Machado, 12001, Vila Clóris, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. CEP: 31744-007. pedi.rvvr@gmail.com

Recebido em 24/07/2021. Aceito para publicação em 24/08/2021

RESUMO

A toxina botulínica (BoNT) é uma neurotoxina potente usada para uma variedade de indicações terapêuticas, por exemplo, distonia, acalasia. As injeções de BoNT no músculo detrusor da bexiga são usadas para tratar pacientes com disfunção da bexiga relacionada a distúrbios neurológicos e causas idiopáticas, a injeção de BoNT é mais comumente usada para sintomas da síndrome da bexiga hiperativa refratária às terapias de primeira linha, incluindo incontinência urinária de urgência e hiperatividade do detrusor. A BoNT é uma neurotoxina produzida pelo *Clostridium botulinum*, dois sorotipos estão comumente disponíveis para aplicações clínicas: toxina botulínica tipo A (BoNT-A) e toxina botulínica tipo B (BoNT-B). A BoNT-A é mais comumente usada no tratamento de disfunção do trato urinário inferior. A BoNT-A é fornecida na forma líquida ou em pó que deve ser reconstituído em solução salina normal (cloreto de sódio a 0,9%) para injeção. A retenção urinária e ITUs são os eventos adversos mais comuns associados às injeções de BoNT na bexiga, embora a retenção urinária possa exigir um período de autocateterismo, geralmente se resolve três meses após a injeção.

PALAVRAS-CHAVE: Bexiga urinária hiperativa, toxinas botulínicas tipo A, clostridium botulinum.

ABSTRACT

Botulinum toxin (BoNT) is a potent neurotoxin used for a variety of therapeutic indications, eg dystonia, achalasia. BoNT injections into the bladder detrusor muscle are used to treat patients with bladder dysfunction related to neurological disorders and idiopathic causes, BoNT injection is most commonly used for symptoms of overactive bladder syndrome refractory to first-line therapies, including incontinence urinary urgency and detrusor hyperactivity. BoNT is a neurotoxin produced by *Clostridium botulinum*, two serotypes are commonly available for clinical applications: botulinum toxin type A (BoNT-A) and

botulinum toxin type B (BoNT-B). BoNT-A is most used to treat lower urinary tract dysfunction. BoNT-A is supplied in liquid or powder form which must be reconstituted in normal saline (0.9% sodium chloride) for injection. Urinary retention and UTIs are the most common adverse events associated with BoNT injections into the bladder, although urinary retention may require a period of self-catheterization, usually resolves within three months of injection.

KEYWORDS: Urinary bladder, overactive, botulinum toxins, type A, clostridium botulinum.

1. INTRODUÇÃO

A toxina botulínica (BoNT) é uma neurotoxina potente usada para uma variedade de indicações terapêuticas, por exemplo, distonia, acalasia. As injeções de BoNT no músculo detrusor da bexiga são usadas para tratar pacientes com disfunção da bexiga relacionada a distúrbios neurológicos e causas idiopáticas. A injeção de BoNT é mais comumente usada para sintomas da síndrome da bexiga hiperativa refratária às terapias de primeira linha, incluindo incontinência urinária de urgência e hiperatividade do detrusor¹.

A BoNT é uma neurotoxina produzida pelo *Clostridium botulinum*, dois sorotipos estão comumente disponíveis para aplicações clínicas: toxina botulínica tipo A (BoNT-A) e toxina botulínica tipo B (BoNT-B). A BoNT-A é mais comumente usada no tratamento de disfunção do trato urinário inferior. As formulações comuns de BoNT-A incluem onabotulinum toxina A (onabotA, disponível na América do Norte) e abobotulinum toxina A (abobotA, disponível na Europa). Outras formas disponíveis de toxina botulínica não comumente usadas na bexiga incluem incobotulinum toxina A e rimabotulinum toxina B².

As habilidades básicas de cistoscopia são necessárias para a injeção de BoNT intradetrusor. O

treinamento em residência ou bolsa de estudos é suficiente para que a maioria dos profissionais aprenda o procedimento. Além disso, alguns fabricantes podem organizar oportunidades educacionais individuais com injetores experientes em suas áreas para novos fornecedores de injeção intradetrusora de BoNT^{1,2}.

O presente artigo tem como objetivo desmonstrar as evidências científicas atualizadas sobre o procedimento e os eventos adversos associados à injeção intravesical de BoNT para o tratamento de disfunção não neurogênica/ idiopática do trato urinário inferior.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo consiste em um artigo de revisão sistemática de literatura com metanálise, realizado de forma descritiva. Para a análise e seleção dos artigos a serem incluídos na revisão, os títulos dos artigos foram inicialmente avaliados com base na estratégia de busca de bases de dados eletrônicos, com uma avaliação subsequente dos resumos de estudos que contemplaram o assunto. Os artigos considerados pertinentes foram lidos na íntegra, a fim de excluir os artigos fora do tópico ou com algum design fora dos critérios estabelecidos de inclusão. Após a escolha dos artigos, as seguintes informações foram extraídas de cada artigo: autor, ano de publicação, número de pacientes submetidos à pesquisa, tempo de seguimento, metodologia aplicada e resultados. Os resultados dos estudos foram analisados de forma descritiva. Como critérios de exclusão, os artigos que abordavam sobre estudos experimentais e em teste *in vitro* foram excluídos, artigos como Narrativa, Editorial, Carta ao Editor, Comunicação preliminar ou relato de caso foram excluídos, artigos fora do período de publicação estabelecido e publicações na língua que não inglesa também não foram selecionados. Para realização desse artigo foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, Cochrane e Uptodate, na qual foram utilizadas diversas combinações de termos relacionados ao tema, incluindo derivações que foram conectados pelo descritor booleano AND, utilizando os seguintes descritores pesquisados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeSC): *Urinary Bladder, Overactive; Botulinum Toxins, Type A; Clostridium botulinum*. Considerando os critérios de inclusão da pesquisa, foram analisados 15 artigos, sendo estes limitados a publicação entre os anos de 1994 a 2021, publicados originalmente na língua inglesa, os artigos inclusos poderiam ser ensaios clínicos, estudos de coorte, coortes históricas e estudos de caso controle. Esses artigos foram selecionados por analisarem sobre o uso da toxina botulínica para o tratamento da bexiga hiperativa.

3. DESENVOLVIMENTO

Os riscos de retenção urinária, de infecção do trato urinário (ITU) e de absorção sistêmica resultando em fraqueza muscular ou colapso respiratório podem ocorrer com todos os pacientes que vão realizar o procedimento de injeção de BoNT. Dado o risco de

retenção urinária, recomenda-se que todos os pacientes que estão recebendo injeção intradetrusora de BoNT para sintomas de bexiga hiperativa (SBH) são aconselhados sobre o risco de exigir autocateterismo intermitente (ou um cateter permanente, se preferir) por até várias semanas a meses após o procedimento³.

Embora a abordagem deva considerar o risco de tromboembolismo e de sangramento para cada paciente, o autor normalmente não interrompe a terapia antiplaquetária ou anticoagulante para injeções intradetrusoras de BoNT. Os pacientes podem continuar a terapia recomendada, mas devem ser informados de que podem notar alguma hematúria por dois a três dias após o procedimento. A analgesia intravesical deve ser realizada pelo menos 20 minutos antes do procedimento, muitos médicos usam uma seringa pré-cheia de 10 mL de lidocaína HCl a 2% injetada na bexiga pelo orifício uretral externo. Como alternativa, os médicos podem optar por instilar 20 a 30 mL de lidocaína líquida a 1% na bexiga por meio de um cateter reto. Normalmente, nenhum analgésico adicional é necessário para a injeção de BoNT intradetrusor⁴.

A BoNT-A é fornecida na forma líquida ou em pó que deve ser reconstituída em solução salina normal (cloreto de sódio a 0,9%) para injeção⁵. Tanto a dose do fármaco quanto o local de administração variam de acordo com a indicação do trato urinário inferior e o estado neurológico da bexiga (neurogênica ou não neurogênica). As doses de injeção típicas para SBH variam de 100 a 200 unidades. Para onabotulinum toxina A (onabotA), o fabricante desaconselha o uso de mais de 400 unidades em um intervalo de três meses. A dose letal de onabotA em humanos é estimada em 2.800 unidades para uma pessoa de 70 kg. Nos Estados Unidos, onabotA é a forma primária da toxina utilizada, na Europa, a toxina A abobotulínica está comumente disponível.

A injeção intradetrusora de BoNT-A por meio de um cistoscópio é a abordagem de injeção mais comum para o tratamento da SBH. A toxina é injetada em 5 a 20 locais em todo o músculo detrusor. O modelo usado nos estudos originais instruiu o médico a injetar unidades de onabotA 200 em 20 locais com 1 mL por local, esta abordagem tornou-se a técnica recomendada pelo fabricante^{4,5}.

Embora rara em pacientes submetidos a injeções na bexiga, todos os pacientes que planejam receber injeção de BoNT devem ser avisados e observados quanto a fraqueza muscular potencial e colapso pulmonar. Os sintomas em pacientes adultos podem incluir disfagia, ptose, dificuldade em segurar a cabeça e fraqueza e dormência nas pernas, e acredita-se que ocorram devido à disseminação da BoNT além do local da injeção. O início dos sintomas foi relatado de horas a semanas após a injeção de onabotulinum toxina A (onabotA), as injeções de BoNT-A devem ser usadas com cautela em pacientes com doenças neuromusculares como miastenia gravis, pois os efeitos clínicos podem ser exacerbados. Deve-se ter cautela

com o uso concomitante de aminoglicosídeos, agentes que interferem na transmissão neuromuscular (curare-like) ou relaxantes musculares, pois essas substâncias têm a possibilidade de potencializar o efeito da BoNT-A. Os efeitos sistêmicos raramente são observados com injeção de BoNT no trato urinário inferior. A fraqueza foi relatada em 2 a 6% dos pacientes tratados com 1000 unidades de abobotulinum toxina A (abobotA), bem como em alguns pacientes tratados com 750 unidades de abobotA ou 300 unidades de onobotA, a duração relatada de tais sintomas varia de duas semanas a três meses⁵.

Um antídoto está disponível para overdoses, mas só é útil se administrado de forma aguda e não ajudará nos sintomas de paralisia muscular de longa duração. Com as pequenas quantidades de BoNT usadas para o tratamento de distúrbios do trato urinário, geralmente não é aconselhável que os médicos que administram BoNT tenham a antitoxina em mãos. No entanto, instalações de tratamento de suporte adequadas, como em unidade de terapia intensiva, e um departamento de saúde local que tenha um suprimento de antitoxina devem estar acessíveis na chance muito rara de ocorrer uma overdose. Em crianças submetidas a injeções de BoNT-A para indicações otorrinolaringológicas, foi relatada a reversão dos sintomas com piridostigmina⁶. A antitoxina deve ser reservada para pacientes que demonstram comprometimento cardiopulmonar significativo, considerado secundário à sobredosagem de toxina BoNT. A administração de antitoxina deve ser realizada em um ambiente de cuidados intensivos.

Os sintomas de retenção urinária geralmente começam cerca de duas semanas após o tratamento, pois geralmente leva de 7 a 10 dias para que a BoNT-A faça efeito⁷. Outros sintomas podem incluir queixas de piora da frequência urinária, piora da incontinência urinária e hesitação urinária. Os sintomas de retenção urinária ou RVP elevada geralmente remitem na maioria dos pacientes em 9 a 12 semanas. Os pacientes que precisam de cateterismo pós-tratamento são geralmente vistos de volta em duas a três semanas para um ensaio de micção ou para revisar seu registro de PVR de autocateterismo intermitente nitrofurantoína 100 mg) para prevenir o desenvolvimento de ITU durante o cateterismo de qualquer tipo.

A hipersensibilidade é um evento adverso raro em geral. No entanto, se um paciente tiver história conhecida de hipersensibilidade, a BoNT-A deve ser evitada. Estudos demonstraram que alguns pacientes queixaram-se de constipação transitória após o tratamento com BoNT, particularmente com BoNT-B. Outros sintomas leves associados à injeção de BoNT incluem sintomas semelhantes aos da gripe, boca seca e mal-estar. A toxina Onabotulinum contém albumina humana como ingrediente, como resultado, existe um risco muito remoto de transmissão de uma doença viral causada pelo medicamento, embora nenhum caso tenha sido relatado. Além disso, a presença de um produto de sangue humano pode ser preocupante para alguns pacientes por razões religiosas^{6,7}.

4. DISCUSSÃO

Dado o risco de retenção urinária, estudos recomendam que todos os pacientes que estão recebendo injeção intradetrusora de BoNT para sintomas de bexiga hiperativa (SBH) são aconselhados sobre o risco de exigir autocateterismo intermitente (ou um cateter permanente, se preferir) por até várias semanas a meses após o procedimento. Pelo menos uma diretriz aconselha que apenas os pacientes que são capazes e desejam realizar o autocateterismo sejam considerados para injeções de BoNT⁸. A prática do autor não treina os pacientes para o cateterismo intermitente antes do procedimento, uma vez que a maioria dos pacientes não precisa dele e pode ser assustador para muitos pacientes. Em vez disso, o autor discute o risco de até 6,5% de retenção urinária temporária após o procedimento e opções de tratamento. Aqueles que apresentam contenção após o procedimento podem ser instruídos sobre a realização de cateterismo intermitente e receber os suprimentos necessários, conforme necessário. No entanto, uma limitação dessa abordagem é que nem todos os pacientes que acham que podem aprender a fazer o autocateterismo podem fazê-lo.

Todos os pacientes devem ser avaliados para ITU no dia do tratamento antes de serem anestesiados para o procedimento⁸. Embora os antibióticos profiláticos tenham sido associados a taxas reduzidas de ITU⁹, o regime ideal não foi estabelecido. As opções de antibióticos geralmente incluem nitrofurantoina, sulfametoxazol-trimetoprima ou ciprofloxacina, a seleção é baseada nas alergias do paciente, disponibilidade e padrões locais de resistência. Um estudo comparando as taxas de ITU entre ciprofloxacina, começando um dia antes do tratamento, continuou por três dias depois, e uma única dose intramuscular de ceftriaxona no momento da injeção relataram taxas significativamente mais baixas de ITU com o regime oral de três dias⁹. O autor prescreve nitrofurantoína oral 100 mg duas vezes ao dia por três dias antes e três dias após o tratamento por um total de seis dias de terapia, embora outras abordagens possam ser usadas e este regime não seja universal. Os pacientes com diagnóstico de ITU antes da injeção devem ser tratados de forma adequada. Um estudo relatou que ter uma ITU tratada dentro de 30 dias do procedimento não aumentou o risco de uma ITU pós-tratamento. Os dados disponíveis sugerem que não é necessário atrasar o tratamento com BoNT após o tratamento de uma ITU aguda.

Um estudo subsequente demonstrou que a dose de 100 unidades proporcionou eficácia significativa com taxas mais baixas de retenção urinária em comparação com a dosagem de 200 unidades. As 100 unidades reconstituídas de onobotA pode ser injetado em 10 locais com 1 mL por local. A primeira injeção está na linha média logo acima do triângulo e duas à esquerda e duas à direita, mas com menos injeções totais. Uma sexta injeção final é realizada consistindo de 1 a 2 mL de solução salina (para limpar qualquer toxina deixada

na agulha) logo acima da crista interuretérica.

A localização anatômica intravesical ideal e o número de injeções de BoNT-A permanecem obscuros em parte porque os padrões de injeção múltipla foram avaliados em estudos com um pequeno número de pacientes. A preocupação é que as injeções no triângulo possam causar refluxo vesicoureterico (RVU) como resultado da inibição do mecanismo anti-refluxo trigonal ativo. Em uma metanálise de cinco estudos que compararam a injeção intra e extra-trigonal de BoNT-A em pacientes com hiperatividade do detrusor, os pacientes que receberam injeção intra-trigonal melhoraram os escores gerais dos sintomas (diferença média padronizada -0,53, IC 95% -1,04 para -0,02), maiores taxas de cura completa (*odds ratio* 2,19, 95% CI 1,32-3,63) e menor frequência de episódios de incontinência (diferença média ponderada -0,85 por dia, 95% CI -1,55 a -0,16)¹⁰. No entanto, as limitações dos ensaios incluídos foram pequenos, número total de pacientes (n = 334), uma mistura de pacientes do sexo masculino e feminino, pontuações de alta heterogeneidade e etiologias mistas de hiperatividade do detrusor (neurogênica e idiopática). As taxas de RVU não foram relatadas. No entanto, outros eventos adversos foram semelhantes entre os grupos, tais como hematúria, desconforto na bexiga, resíduo pós-esvaziamento elevado, fraqueza geral ou ITU.

Uma meta-análise de oito estudos (total de 419 pacientes) demonstrou melhora significativa nos escores de sintomas, maiores taxas de ressecamento total e menor frequência de episódios de incontinência em pacientes submetidos à injeção de BoNT-A no detrusor e triângulo¹⁰. Além disso, não houve diferença na eficácia ou segurança, como refluxo ureteral, ao comparar a profundidade da injeção de BoNT-A, especificamente intradetrusor (5 mm) versus suburotelial (3 mm) de profundidade¹⁰. A administração suburotelial altera a transmissão aferente sensorial em vez de causar paralisia da placa motora, mas não parece melhorar mais efetivamente as medições do teste urodinâmico em pacientes. Em uma metanálise de três estudos, incluindo um total de 85 pacientes, as diferenças médias na pressão do detrusor na taxa de fluxo máxima e na capacidade cistométrica máxima não foram estatisticamente diferentes entre mulheres que receberam injeções intradetrusor e suburotelial, embora a tendência favorecesse a injeção intradetrusora¹⁰. A metanálise mencionada anteriormente, incluindo 419 pacientes, examinou o impacto da profundidade da injeção nos resultados. A eficácia e a segurança, ou seja, refluxo ureteral, foram semelhantes entre as profundidades de injeção intradetrusor (5 a 7 mm) versus suburotelial (3 mm)¹⁰. O autor usa uma profundidade de injeção de 3 mm, enquanto outros especialistas preferem 5 mm.

Estudos demonstraram que para os cuidados pós-injeção, deve-se fornecer aos pacientes informações, tais como, todos os pacientes são lembrados de completar seus três dias de antibióticos duas vezes ao dia após o procedimento, o tratamento geralmente leva

de 7 a 10 dias para fazer efeito, não há restrições às atividades, não são necessários medicamentos para a dor, mas a fenazopiridina pode ser tomada conforme necessário para o desconforto na bexiga, os pacientes são avisados de que podem apresentar algum sangue na urina ou disúria por um a dois dias após o procedimento, se os pacientes tiverem piora dos sintomas da bexiga (ou seja, piora de vazamento, frequência) ou ardor ao urinar, eles são incentivados a ligar para o consultório. Esses pacientes podem ter uma ITU ou podem estar em retenção aguda, o que pode ser facilmente tratado quando reconhecido. As taxas de retenção urinária após injeção intradetrusora de BoNT variam de 2 a 6%. A colocação temporária de um cateter vesical de demora é feita apenas se o paciente não conseguir realizar o autocateterismo.

A retenção urinária ocorre principalmente após a injeção intradetrusora de BoNT-A. Os ensaios relataram um resíduo pós-vazio (RVP) elevado em 26 a 43% dos pacientes, 25% dos quais eram sintomáticos e necessitaram de autocateterização. Em geral, até 6,5% é a taxa citada de retenção urinária após injeção intradetrusor de 100 unidades de BoNT-A. Uma série de casos de 187 injeções relatou uma taxa geral de retenção urinária de 1,6% entre um grupo de médicos experientes¹¹. Neste estudo, a retenção urinária foi definida como uma RVP \geq 350 mL e qualquer paciente com dificuldade subjetiva de micção com uma RVP ou retenção aguda.

As ITUs são prevalentes após injeção de BoNT-A, com taxas variando de 21 a 35% no primeiro ano após a injeção inicial, mesmo com profilaxia antibiótica periprocedimento¹². Para comparação, as ITUs ocorrem em 5 a 15% dos pacientes urológicos que recebem injeções de placebo de solução salina. As taxas mais altas de ITU pós-procedimento foram relatadas para pacientes do sexo feminino (33 a 35%)¹². O aumento no risco de ITU se aplica a infecções agudas e recorrentes e não parece ser dependente da dose de BoNT. Em um ensaio comparando injeção de BoNT-A com neuromodulação sacral para mulheres com incontinência urinária de urgência, naquelas mulheres sem histórico de ITU recorrente no início do estudo, infecções recorrentes se desenvolveram em 24% do grupo de BoNT-A em comparação com 10% da neuromodulação sacral.

Um pequeno número de pacientes submetidos a tratamentos repetidos com BoNT-A desenvolverá resistência mediada por anticorpos às proteínas clostridiais presentes em preparações comerciais. O risco pode aumentar com intervalos de tratamento mais frequentes ou doses mais altas do medicamento. Um estudo relatou que 4 a 10% dos pacientes tinham anticorpos detectáveis para a toxina após o tratamento repetido para distonia cervical¹³. Os fatores de risco para o desenvolvimento de anticorpos incluem uma história de intervalos de dosagem mais curtos, número crescente de doses de reforço (doses múltiplas administradas em intervalos curtos) e doses gerais de tratamento mais altas¹³. As precauções para reduzir o

risco de formação de anticorpos incluem o uso da menor dose de toxina necessária para atingir o efeito clínico e esperar pelo menos oito semanas entre os tratamentos, a presença de anticorpos tem sido associada à redução da eficácia do tratamento. Estudos pediátricos relataram uma correlação entre a falha do tratamento com BoNT-A intradetrusor e a presença de anticorpos para a toxina.

De 17 pacientes pediátricos submetidos à injeção intradetrusora de BoNT-A múltipla para hiperatividade neurogênica do detrusor, observou-se que todos os seis não respondedores (35% no geral) tinham níveis clinicamente significativos ou limítrofes de anticorpos BoNT¹⁴. O desenvolvimento de anticorpos BoNT parece ser mais comum após vários tratamentos, mas um caso de formação de anticorpos após apenas uma injeção intradetrusora foi documentada¹⁵.

5. CONCLUSÃO

A toxina botulínica é uma neurotoxina produzida pelo *Clostridium botulinum*, dois sorotipos estão comumente disponíveis para aplicações clínicas: toxina botulínica tipo A e toxina botulínica tipo B. A toxina botulínica tipo B é mais comumente usada para o tratamento da bexiga hiperativa. A preparação do paciente para o pré-tratamento inclui a discussão dos riscos específicos do procedimento, particularmente retenção urinária, infecção do trato urinário e absorção sistêmica. Pelo menos uma diretriz aconselha que apenas os pacientes que são capazes e desejam realizar o autocateterismo sejam considerados para injeções de BoNT em caso de desenvolvimento de retenção urinária. O autor não aconselha ensinar a todos os pacientes a técnica de autocateterização antes do procedimento, pois pode provocar ansiedade desnecessária. Os pacientes devem, no entanto, ser claramente orientados sobre o risco de até 6,5% de que possam necessitar de cateterismo temporário (de demora ou por conta própria) por até vários meses após o tratamento.

A BoNT-A é fornecida na forma líquida ou em pó que deve ser reconstituído em solução salina normal (cloreto de sódio a 0,9%) para injeção. A dose letal de onabotulinumtoxinA em humanos é estimada em 2.800 unidades para uma pessoa de 70 kg. Usando um cistoscópio, BoNT-A é injetado em 10 a 20 locais em todo o músculo detrusor. Devem ser tomadas precauções para evitar injeção sistêmica. Os cuidados pós-injeção típicos incluem três dias de antibióticos orais, fenazopiridina conforme necessário para desconforto na bexiga e retomada das atividades habituais. Os achados de alarme incluem disúria, urgência ou frequência urinária e piora aguda do vazamento. Os efeitos sistêmicos da injeção de BoNT no trato urinário inferior são raros, mas podem ocorrer fraqueza muscular e, raramente, depressão respiratória. Os médicos que administram este agente devem aconselhar os pacientes sobre esses riscos e monitorar os sintomas sistêmicos. A retenção urinária e ITUs são os eventos adversos mais comuns

associados às injeções de BoNT na bexiga. Embora a retenção urinária possa exigir um período de autocateterismo, geralmente se resolve três meses após a injeção.

6. REFERÊNCIAS

- [1] Karsenty G, Elzayat E, Delapparent T, et al. Botulinum toxin type a injections into the trigone to treat idiopathic overactive bladder do not induce vesicoureteral reflux. *J Urol.* 2007; 177:1011.
- [2] Tincello DG, Kenyon S, Abrams KR, et al. Botulinum toxin a versus placebo for refractory detrusor overactivity in women: a randomised blinded placebo-controlled trial of 240 women (the RELAX study). *Eur Urol.* 2012; 62:507.
- [3] Smith CP, Chancellor MB. Emerging role of botulinum toxin in the management of voiding dysfunction. *J Urol.* 2004; 171:2128.
- [4] Brubaker L, Richter HE, Visco A, et al. Refractory idiopathic urge urinary incontinence and botulinum A injection. *J Urol.* 2008; 180:217.
- [5] Del Popolo G. Botulinum-A toxin in the treatment of detrusor hyperreflexia. *Neurourol Urodyn.* 2001; 20:522.
- [6] Boerner RM, Young DL, Gnagi SH, et al. Pyridostigmine for the Reversal of Severe Adverse Reactions to Botulinum Toxin in Children. *J Pediatr.* 2018; 194:241.
- [7] Miotla P, Cartwright R, Skorupska K, et al. Urinary retention in female OAB after intravesical Botox injection: who is really at risk? *Int Urogynecol J.* 2017; 28:845.
- [8] Lightner DJ, Gomelsky A, Souter L, Vasavada SP. Diagnosis and Treatment of Overactive Bladder (Non-Neurogenic) in Adults: AUA/SUFU Guideline Amendment 2019. *J Urol.* 2019; 202:558.
- [9] Houman J, Moradzadeh A, Patel DN, et al. What is the ideal antibiotic prophylaxis for intravesically administered Botox injection? A comparison of two different regimens. *Int Urogynecol J.* 2019; 30:701.
- [10] Jo JK, Kim KN, Kim DW, et al. The effect of onabotulinumtoxinA according to site of injection in patients with overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. *World J Urol.* 2018; 36:305.
- [11] Patel DN, Jamnagerwalla J, Houman J, et al. What is the true catheterization rate after intravesical onabotulinumtoxinA injection? *Int Urogynecol J.* 2018; 29:1005.
- [12] Amundsen CL, Richter HE, Menefee SA, et al. OnabotulinumtoxinA vs Sacral Neuromodulation on Refractory Urgency Urinary Incontinence in Women: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016; 316:1366.
- [13] Greene P, Fahn S, Diamond B. Development of resistance to botulinum toxin type A in patients with torticollis. *Mov Disord.* 1994; 9:213.

- [14] Schulte-Baukloh H, Herholz J, Bigalke H, et al. Results of a BoNT/A antibody study in children and adolescents after onabotulinumtoxin A (Botox®) detrusor injection. *Urol Int.* 2011; 87:434.
- [15] Schulte-Baukloh H, Bigalke H, Heine G, et al. Antibodies against botulinum neurotoxin type A as a cause of treatment failure after the first detrusor injection. *Urology.* 2007; 69:575.e13.