



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

O tratamento da bexiga hiperativa com a utilização de onabotulinumtoxinA: uma revisão sistemática

Caio Vinícius Moreira Pires

Salvador (Bahia)
Fevereiro, 2014

UFBA/SIBI/Bibliotheca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira

Pires, Caio Vinicius Moreira
P667 O tratamento da bexiga hiperativa com a utilização de onabotulinmtoxinA: uma revisão sistemática / Caio Vinicius Moreira Pires. Salvador: CVM, Pires, 2014.

VIII; 43 fls. : il. [tab.].

Orientador: Prof. Dr. Márcio Josbete Prado.
Monografia (Conclusão de Curso) Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, Salvador, 2013.

1. Bexiga urinária hiperativa. 2. Toxinas botulínicas tipo A. I. Prado, Márcio Josbete. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina. III. Título.

CDU : 616.62



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

O tratamento da bexiga hiperativa com a utilização de onabotulinumtoxinaA: uma revisão sistemática

Caio Vinícius Moreira Pires

Professor orientador: **Marcio Josbete Prado**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2013.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Fevereiro, 2014

Monografia: *O tratamento da bexiga hiperativa com a utilização de onabotulinumtoxinA botulínica: uma revisão sistemática*, de **Caio Vinícius Moreira Pires**.

Professor orientador: **Marcio Josbete Prado**

COMISSÃO REVISORA:

- **Marcio Josbete Prado** (Presidente), professor adjunto do Departamento de Ginecologia Obstetrícia e Reprodução Humana (DGORH) Faculdade de Medicina da Bahia
- **Lilian Carneiro de Carvalho**, professora auxiliar do Departamento de Saúde da Família (DSF), Faculdade de Medicina da Bahia
- **José Luís Moreno Neto**, Departamento de Medicina Preventiva e Social (DMPS), Faculdade de Medicina da Bahia

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no VI Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2014.

A minha mãe, **Ademária Moreira
Gomes**

EQUIPE

- Caio Vinícius Moreira Pires, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: caio_641@hotmail.com.
- Marcio Josbete Prado, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA;

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Recursos próprios

AGRADECIMENTOS

- ◆ Ao meu Professor orientador, Doutor **Marcio Josbete Prado**, pela disposição e ajuda com o desenvolvimento do trabalho.

SUMÁRIO

I. RESUMO	2
II. OBJETIVOS	3
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	4
IV. METODOLOGIA	8
IV.1 Desenho do estudo	8
IV.2 Coleta de dados	8
IV.3 Critérios de inclusão.....	8
IV.4 Critérios de exclusão	9
IV.5 Etapas da seleção de artigos.....	9
IV.6 Aspctos éticos e deontológicos	10
V. RESULTADOS	11
V.1 Estudos placebo-controle em pacientes com BH idiopática	11
V.2 Estudos placebo-controle que avaliaram qualidade de vida.....	14
V.3 Estudos prospectivos	17
V.5 Estudos comparativos de doses	19
VI. DISCUSSÃO	22
VII. CONCLUSÃO	26
VIII. SUMMARY	27
IX. REFERÊNCIAS	28

I. RESUMO

Introdução: A síndrome da bexiga hiperativa (BH) é definida como uma condição sintoma-definida caracterizada por urgência urinária, com ou sem urge-incontinência, normalmente com aumento da frequência urinária e noctúria, na ausência de infecção urinária ou de outra doença identificável. É uma condição de prevalência importante na população (16,9% em mulheres e 16% em homens) e traz diversas repercussões negativas na qualidade de vida, auto-estima e relacionamentos dos pacientes, mas mesmo com o grande impacto negativo na vida desses pacientes, muitos deles permanecem sem tratamento. Nas últimas décadas a aplicação intradetrusora de Onabotulinumtoxina surgiu como uma técnica minimamente invasiva que pode oferecer como uma alternativa, ainda que temporária, no tratamento da BH. Estudos apontam esse tratamento esteve associado à melhora dos padrões urodinâmicos e dos sintomas clínicos desses pacientes. Este trabalho é uma revisão sistemática de literatura para avaliar a eficácia do tratamento da BH com onabotulinumtoxina. **Objetivo:** Investigar a eficácia da utilização de onabotulinumtoxina no tratamento da síndrome da bexiga hiperativa **Metodologia:** Trata-se de uma revisão sistemática de literatura com abordagem em referencial teórico levantada na base de dados PUBMED, com trabalhos realizados nos últimos 10 anos. **Resultados:** Foram analisados 49 artigos que atenderam aos métodos de busca, 16 deles foram selecionados através dos critérios de inclusão de exclusão. **Discussão:** Verificou-se em todos os estudos analisados que a utilização da onabotulinumtoxina promove a melhora clínica e dos padrões urodinâmicos dos pacientes, sendo assim um método eficaz para o tratamento da BH, alguns efeitos adversos foram relacionados ao tratamento com a onabotulinumtoxina, dentre eles se destacam o volume residual pós miccional e a ITU. **Conclusão:** Os estudos analisados apontam que houve melhora do quadro clínico, nos padrões urodinâmicos e na qualidade de vida dos pacientes, a dosagem ideal ainda não foi completamente esclarecida.

Palavras chave: 1. Bexiga urinária hiperativa 2. Toxinas botulínicas tipo A

II. OBJETIVOS

Investigar a eficácia da utilização da onabotulinumtoxinA no tratamento da síndrome da bexiga hiperativa.

ESPECÍFICOS

1. Analisar a qualidade de vida dos pacientes portadores de síndrome da bexiga hiperativa tratados com onabotulinumtoxinA.
2. Investigar a dosagem ideal de onabotulinumtoxinA para o tratamento da bexiga hiperativa.
3. Avaliar os efeitos adversos relacionados ao tratamento da bexiga hiperativa com onabotulinumtoxinA

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A síndrome da bexiga hiperativa (BH) foi definida pela Sociedade Internacional de Continência como “uma condição sintoma-definida caracterizada por urgência urinária, com ou sem urge-incontinência, normalmente com aumento da frequência urinária e noctúria, na ausência de infecção urinária ou outra doença identificável”(1,2,3).

Tal síndrome é conhecida por ser uma doença altamente prevalente, pois, de acordo com o National Overactive Bladder Evaluation Study (NOBLE), a prevalência global da BH foi de 16,9% para mulheres e 16% para homens (4), podendo chegar até 22% da população em alguns países ocidentais (5), sendo que sua prevalência aumenta com a idade em ambos os sexos.

É uma patologia que trás diversas repercussões negativas na qualidade de vida, na auto-estima e nos relacionamentos dos pacientes. Está associada ao comprometimento das atividades diárias do paciente, pela necessidade deste se encontrar próximo a um banheiro quando ocorrem os episódios de urgência (6,7). Também está relacionada a isolamento social, vergonha, queda de produtividade, frustração, ansiedade, baixa auto-estima, privação de sono e disfunção sexual. Há ainda risco aumentado de quedas e fraturas principalmente em mulheres idosas que apresentam episódios de urge-incontinência (8,9,10). Apesar do grande impacto negativo na vida desses pacientes é estimado que 75% deles permanecem sem tratamento, e as razões para isso envolvem a vergonha que o paciente tem de falar sobre o assunto e a falta de esclarecimento sobre o tema (1).

A síndrome está associada geralmente a contrações involuntárias do músculo detrusor durante a fase de enchimento da bexiga, que caracteriza uma hiperatividade detrusora (HD)(11,12). A HD pode estar associada a diversos fatores como: alterações hormonais, obstrução infravesical, isquemia, envelhecimento, condições neurológicas e não neurológicas concomitantes (13). Seus mecanismos podem ser neurogênicos, miogênicos, mistos ou idiopáticos (11,14).

O tratamento tradicional da BH envolve a utilização de terapia comportamental, reabilitação do assoalho pélvico e eletroestimulação, estimulação do nervo tibial posterior, terapia oral, terapia intravesical, neuromodulação e tratamento cirúrgico.

A terapia comportamental é definida como o conjunto de medidas que visa alterar as ações do indivíduo e de seu ambiente a fim de melhorar o controle vesical. Esta tem como objetivo aumentar a capacidade vesical que levaria a uma redução da frequência miccional e da noctúria, também visa a redução da urgência miccional e dos episódios de urge-incontinência (15). A terapia envolve alterações no estilo de vida que englobam perda de peso, prática de atividades físicas, cessação do tabagismo, alterações na dieta e regulação do hábito intestinal, além do treinamento vesical que visa adquirir o controle da bexiga pela supressão de contrações detrusoras involuntárias (15,16). A grande vantagem dessa terapia é que se trata de um método não invasivo o que faz com que essa seja a primeira linha de tratamento no nível primário de atendimento para a BH (17).

Com a reabilitação do assoalho pélvico e eletroestimulação é possível inibir o músculo detrusor da bexiga e aumentar a força de contração do músculo levantador do ânus, que é importante no suporte do assoalho pélvico. Esse tratamento leva a melhora da urgência miccional pelo aumento da atividade do assoalho pélvico facilitando a inibição da bexiga e pela ação direta da corrente inibindo as contrações involuntárias do detrusor (18). É um método eficaz em 70% dos casos de BH quando comparados com a terapia comportamental e exercícios perineais deve ser a modalidade de primeira escolha (19).

A estimulação do nervo tibial posterior através de eletrodos de superfície é considerada uma forma periférica de estimulação do nervo sacral, mais simples, de fácil aplicação e menos invasiva que visa inibir a BH e a urge-incontinência (20). Estudos comprovaram que esse método esteve associado ao aumento da capacidade vesical, além do atraso no aparecimento da contração não inibida do músculo detrusor (21). É um método atraente no tratamento da BH por ser eficaz e sem efeitos colaterais.

A terapia oral é a principal modalidade terapêutica para a BH. Tem como objetivo o retardo ou abolição da HD levando ao aumento do volume urinado, reduzindo assim a frequência e a

noctúria e diminuindo a urgência e urge-incontinência (15). A maioria das drogas disponíveis tem ação periférica e são antagonistas muscarínicos (ou anticolinérgicos específicos para ação sobre as terminações musculares lisas colinérgicas) que agem na via de controle da contração detrusora, na qual a acetilcolina ativa receptores muscarínicos. Os antagonistas muscarínicos são: Oxibutinina, darifenacina, solifenacina, tolterodina, trospium e propiverina. Apresentam nível de evidência 1 e grau A de recomendação para o tratamento da BH (22). Como efeitos colaterais podem estar presentes a secreção salivar e função intestinal que podem não ser suficientemente intensas, visão turva, inibição do peristaltismo intestinal, tontura, sonolência e perda de memória(12).

A neuromodulação sacral também aparece como alternativa terapêutica para as disfunções miccionais refratárias ao tratamento conservador e visa promover o aumento da capacidade vesical funcional fazendo assim com que ocorra a melhora do quadro clínico e a redução da frequência e da urgência miccional (23).

O tratamento cirúrgico deve ser considerado apenas aos casos refratários ao tratamento conservador. Suas modalidades envolvem abordagem endoscópicas e cirurgias abertas em alguns casos. As cirurgias abertas são: denervação vesical, rizotomia sacral, miotomia detrusora e ampliação vesical(24).

Nas últimas décadas a aplicação intradetrusora de OnabotulinumtoxinA surgiu como nova uma técnica minimamente invasiva que pode oferecer uma alternativa, ainda que temporária no tratamento da BH. O procedimento é relativamente simples e requer apenas a administração intravesical de anestésicos tópicos nos pacientes, o que posiciona esse tratamento entre as medidas mais conservadoras e os procedimentos mais invasivos (25). Estudos apontam que a utilização da OnabotulinumtoxinA esteve associada a obtenção de continência, aumento da capacidade vesical, redução da pressão detrusora máxima, redução da urgência, urgê-incontinência e o desaparecimento das contrações vesicais involuntárias que estabeleciam os sintomas de BH em grande parte dos casos (26).

Os mecanismos de ação da OnabotulinumtoxinA sobre a bexiga afetada envolvem o bloqueio da liberação de acetilcolina, ATP e substância P nos terminais nervosos musculares proporcionando

uma ação relaxante no músculo detrusor, aumento da capacidade e complacência vesical e mudanças na função do detrusor com redução das pressões durante o enchimento e esvaziamento da bexiga. Tudo isso contribui para a melhora da frequência e incontinência, além de provocar uma melhora da urgência urinária dos pacientes (27,28).

No entanto ainda há preocupações relacionadas a efeitos adversos como a incapacidade de promover o esvaziamento vesical após o uso da toxina no detrusor, ao procedimento de aplicação da toxina que envolve um método invasivo e que pode trazer riscos de hematúria macroscópica e infecção do trato urinário, a uma preocupação teórica de que a injeção repetida pode causar a formação de anticorpos ao longo do tempo com uma perda de eficácia, efeitos sistêmicos do uso da toxina e ao elevado custo do tratamento (29,30,31,32).

A utilização da OnabotulinumtoxinA no tratamento da BH passou a ser foco de estudo nos últimos anos. Este trabalho consiste em uma revisão de literatura para avaliar a eficácia do tratamento da síndrome da bexiga hiperativa com a OnabotulinumtoxinA, levando também em consideração as possíveis mudanças na qualidade de vida dos pacientes e segurança do tratamento.

IV. METODOLOGIA

IV.1 Desenho do estudo

Revisão de literatura

IV.2 Coleta dos dados

Esta revisão sistemática foi realizada da seguinte forma:

1. Busca dos artigos no *MeSH – Medical Subject Headings da U.S National Library of Medicina* (NLM), disponível no endereço eletrônico <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/>:
As palavras-chave utilizadas foram: “Overactive Bladder”, “Overactive Bladder botulinum toxin”, “Overactive Bladder onabotulinumtoxinA” e “Overactive Bladder Botox”

Além dessa fonte, foi realizada a busca ativa de artigos e livros-texto referenciados pelos estudos encontrados na fase inicial e que foram considerados imprescindíveis para o entendimento dos trabalhos analisados.

IV.3 Critérios de inclusão

1. Publicações escritas na língua portuguesa ou inglesa
2. Estudos com seres humanos

IV.4 Critérios de exclusão

1. Publicações escritas em qualquer língua não-incluída entre as citadas nos critérios de inclusão
2. Estudos não disponíveis gratuitamente
3. Estudos com animais
4. Estudos que tratavam da Bexiga Hiperativa associada a uma patologia específica

IV.5 Etapas da seleção de artigos

Foi realizada a seleção inicial na base de dados PUBMED pela leitura do título e do resumo de cada um dos artigos avaliando se o artigo abordava o tema proposto, se estava incluso nos critérios de inclusão e exclusão . Quando o texto completo não era acessível à partir das informações acima, o mesmo era solicitado pelo Portal CAPES (<http://www.periodicos.capes.gov.br/>) através do VPN/UFBA. Em seguida foi realizada a leitura do artigo completo que definiria sua seleção ou exclusão.

De um total de 49 artigos que atenderam os métodos de busca, 16 trabalhos atenderam aos critérios de inclusão e exclusão e foram revisados no presente estudo.

IV.6 Aspectos éticos e deontológicos

Para este tipo de estudo não há necessidade de análise e parecer por Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), segundo as regras estabelecidas na Resolução CNS-MS nº196 de 1996

V. RESULTADOS

V.1 Estudos placebo-controle em pacientes com BH idiopática

Nitti et al (33), realizaram um estudo duplo-cego randomizado 1:1 com 507 pacientes de 72 centros nos EUA e Canadá, de 18 anos ou mais com BH idiopática que apresentavam 3 ou mais episódios de urge incontinência em 3 dias ou 8 ou mais micções diárias que não obtiveram resultados com a terapia por anticolinérgicos. 280 pacientes receberam injeções intradetrusoras de 100U de OnabotulinumtoxinA e 227 receberam a mesma dosagem de placebo. Os resultados apontaram que a OnabotulinumtoxinA reduziu significativamente a frequência miccional diária e os episódios de incontinência urinária em relação ao placebo, 22,9% dos pacientes que receberam onabotulinumtoxinA se tornaram completamente continentemente enquanto apenas 6,5% dos pacientes do grupo placebo obtiveram o mesmo resultado, uma maior proporção de pacientes tratados com onabotulinumtoxinA reportaram respostas positivas na escala de benefícios do tratamento (60,8% versus 29,2% do grupo placebo). Como efeitos adversos foram constatadas a infecção do trato urinário (ITU) não complicada e a retenção urinária.

Um estudo duplo-cego, randomizado 1:1 com 240 mulheres com BH idiopática realizado em oito centros uroginecológicos do Reino Unido entre 2006 e 2009 (34) mostrou que a frequência urinária foi menor após as aplicações de 200U de onabotulinumtoxinA quando comparadas com o placebo (8,3 vs 9,67; $p = 0,0001$), houve também redução dos episódios de urgência (3,83 vs 6,33; $p < 0,0001$) e incontinência (1,67 versus 6; $p = 0,0001$), foi constatado também a melhora dos escores de qualidade de vida (IUSS, ICIQ e IQOL) das mulheres tratadas com a toxina quando comparadas com as tratadas com placebo. A ITU foi reportada por pelo menos uma em três mulheres no grupo da onabotulinumtoxinA e em 1 em 10 mulheres do grupo placebo, ocorreu também dificuldade para

urinar com a necessidade de cateterização intermitente que foi reportada por 16% do grupo da onabotulinumtoxinA e por 4% do grupo placebo.

O trabalho de Denys et al (35) avaliou a eficácia e a tolerabilidade de baixas doses de OnabotulinumtoxinA comparando com placebo em pacientes com BH idiopática. O estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego realizado entre 2005 e 2009 com adultos que apresentaram três ou mais episódios de urgência com ou sem urge incontinência por três dias, oito ou mais micções diárias e que eram refratários ao tratamento com anticolinérgicos, realizou o tratamento com injeção única intradetrusor de 50, 100 ou 150U de onabotulinumtoxinA ou do placebo em 99 pacientes que foram acompanhados por 6 meses. Após 3 meses mais de 50% dos pacientes tratados com onabotulinumtoxinA obteve melhora da urgência e urge incontinência em 65% dos pacientes tratados com 100U, 56% dos tratados com 150U, a completa continência foi observada em 55% e 50% dos grupos 100 e 150U respectivamente. ITU e volume residual pós miccional foram identificadas durante o estudo.

Em 2011 foram publicados os resultados de um estudo placebo-controle, randomizado realizado em 40 centros dos EUA, Canadá e Europa (36) que analisou 313 pacientes portadores de BH idiopática refratária ao tratamento com terapia anticolinérgica que foram submetidos a aplicação de placebo (n = 44) e 1 de 5 doses de onabotulinumtoxinA (50 a 300U; n = 269). Mudanças na capacidade cistométrica máxima e na contração involuntária intradetrusor foram significantes em doses maiores que 100U, na semana 12, 15,9% dos pacientes que receberam placebo eram continentemente e 29,8% a 57,1% dos pacientes tratados com 50 a 300U eram continentemente. Nos pacientes que receberam doses maiores que 150U foi observado volume residual maior que 200ml.

O estudo realizado em 40 sítios de 6 países por Dmochowski et al (37) de 2005 a 2008, com 313 pacientes que cursavam com BH idiopática refratária ao uso de anticolinérgicos, que apresentavam oito ou mais episódios de urge incontinência por semana ou mais de oito micções diárias, aplicou nestes pacientes doses intradetrusoras de 50, 100, 150, 200 ou 300U de onabotulinumtoxinA ou placebo. A eficácia foi observada em todos os grupos que receberam doses de maiores que 100U de onabotulinumtoxinA, foi identificado também que doses maiores que 150U

contribuíram minimamente para melhoras clínicas relevantes. O volume residual pós miccional foi relacionado ao grupo que recebeu a onabotulinumtoxinA e maiores volumes residuais associados a maiores doses do medicamento.

Um trabalho realizado na Universidade de Rochester nos EUA (38) avaliou pacientes com BH idiopática refratária ao uso de anticolinérgicos comparando indivíduos que receberam placebo, 200 ou 300U de onabotulinumtoxinA. A primeira etapa do estudo consistiu em uma análise das seis primeiras semanas de tratamento, esta etapa apontou que não houve diferença significativa entre os dois grupos que receberam onabotulinumtoxinA, nestes houve melhora significativa da incontinência e redução do número de micções diárias, o que não ocorreu no grupo placebo. Nos grupos que receberam o tratamento com a toxina foram identificados volume residual pós miccional e ITU, efeitos que não vieram a ser significantes no grupo que recebeu o placebo.

Quadro 1. Estudos placebo-controle em pacientes com BH idiopática

Autores/ano	Amostra	Metodologia	Resultados
Nitti et al, 2013	557 pacientes de 72 sítios nos EUA e Canadá, de 18 anos ou mais com BH idiopática	Placebo-controle, duplo-cego, randomizado	Eficácia da OnabotulinumtoxinA em relação ao placebo
Tincello et al, 2012	240 mulheres com BH idiopática realizado em oito centros uroginecológicos do Reino Unido entre 2006 e 2009	Placebo-controle, duplo-cego, randomizado	Eficácia da OnabotulinumtoxinA em relação ao placebo
Denys et al, 2011	99 pacientes com	Placebo-controle,	Eficácia da

CONTINUA

	BH idiopática entre 2005 e 2009	duplo-cego, randomizado	OnabotulinumtoxinA em relação ao placebo
Rovner et al, 2011	313 pacientes portadores de BH em 40 centros dos EUA, Canadá e Europa idiopática	Placebo-controle, duplo-cego, randomizado	Eficácia da OnabotulinumtoxinA em relação ao placebo
Dmochowski et al, 2010	313 pacientes que cursavam com BH idiopática em 40 sítios de 6 países	Placebo-controle, duplo-cego, randomizado	Eficácia da OnabotulinumtoxinA em relação ao placebo
Flynn et al, 2009	22 pacientes com BH idiopática refratária	Placebo-controle, duplo-cego, randomizado	Eficácia da OnabotulinumtoxinA em relação ao placebo

V.2 Estudos placebo-controle que avaliaram a qualidade de vida

Para a análise dos trabalhos se faz necessário o entendimento de algumas ferramentas utilizadas nos artigos analisados por esta revisão sistemática. Os questionários têm se mostrado úteis para direcionar intervenções, avaliar e comparar os tratamentos e são importantes na prática clínica e em pesquisas.

O King's Health Questionary (KHQ), desenvolvido em 1997, é específico para avaliar sintomas urinários de homens e mulheres. Avalia tanto a presença de sintomas quanto seu impacto e

é dividido em nove domínios e uma escala de medidas de gravidade, os escores variam de 0 a 100 e quanto maior a pontuação, pior a qualidade de vida relacionada àquele domínio (39).

O Incontinence-Quality of Life (I-QOL) é um questionário de 22 itens de fácil entendimento e rápida administração. Desenvolvido para ser utilizado em múltiplos países, foi baseado em métodos padronizados de adaptação transcultural e avalia os domínios limitação de comportamento, psicossocial e constrangimento (40).

O Overactive Bladder Patient Satisfaction with Treatment Questionnaire (OAB-PSTQ) é um questionário de 12 itens desenvolvido para avaliar a satisfação do paciente com o tratamento para BH e os seus efeitos (41).

Sussman et al (42) realizou um estudo duplo-cego, randomizado, com pacientes que cursavam com incontinência urinária durante a hiperatividade detrusora neurogênica. Três grupos receberam doses do placebo (n = 92) da OnabotulinumtoxinA 200U (n = 92) e 300U (n = 91) e foram submetidos a aplicação dos questionários I-QOL e OAB-PSTQ. No I-QOL o escore total foi significativamente maior nos pacientes que receberam 200 e 300U de onabotulinumtoxinA que nos pacientes que receberam placebo ($\Delta 12,3$ para 200U e $\Delta 14,9$ para 300U vs placebo; $P < 0,001$), no OAB-PSTQ o aumento da satisfação também foi significativamente maior nos grupos que receberam onabotulinumtoxinA quando comparados ao placebo, em 6 semanas os pacientes muito satisfeitos eram 77,5% no grupo 200U, 67,8% no grupo 300U e 39,5% no grupo placebo, os que relataram progresso significativo ou completa realização da meta primária do tratamento foram 62,9% do grupo 200U, 61,6% do grupo 300U e 16,5% do grupo placebo.

O ensaio multicêntrico, internacional realizado por Ginsberg et al (43) contou com 416 pacientes que cursavam com hiperatividade detrusora neurogênica e incontinência urinária. Os pacientes receberam injeções intradetrusoras de onabotulinumtoxinA (200 e 300U) ou do placebo. Nos pacientes que receberam doses de 200 e 300U de onabotulinumtoxinA houve redução do número de episódios de incontinência, além disso ocorreu melhora da capacidade cistométrica máxima, e no I-QOL aplicado para esses pacientes quando comparados aos que receberam o placebo. A ITU e a retenção urinária foram os efeitos adversos mais comuns.

Outro estudo multicêntrico realizado entre 2005 e 2008 com 313 pacientes com BH idiopática e urge incontinência refratária ao tratamento com antimuscarínicos (44), aplicou doses de onabotulinumtoxinA (50, 100, 150, 200 ou 300U) ou do placebo juntamente com os questionários I-QOL e o KHQ. Os paciente tratados com doses maiores que 100U produziram resultados no I-QOL e KHQ significativamente maiores que os pacientes que receberam o placebo.

Um trabalho realizado no Guy's Hospital de Londres analisou pacientes com BH idiopática (45), os pacientes receberam 200U de onabotulinumtoxinA ou do placebo. A qualidade de vida foi avaliada utilizando o KHQ. Notou-se uma significante melhora da qualidade de vida nos pacientes tratados com onabotulinumtoxinA em relação aos que receberam placebo, a análise do KHQ revelou melhora nos domínios “impacto da incontinência”, “emocional”, “limitações físicas”, “limitações sociais e “medidas de gravidade” no grupo que recebeu a toxina, o domínio “gravidade dos sintomas” foi melhorado na semana 4 mas não obteve o mesmo resultado na semana 12.

Quadro 2. Estudos placebo-controle que avaliaram a qualidade de vida

Autores/ano	Amostra	Metodologia	Resultados
Sussman et al, 2013	183 pacientes que cursavam com incontinência urinária durante a hiperatividade destusora neurogênica	Placebo-controle, duplo-cego, randomizado	A onabotulinumtoxinA proporcionou melhora da qualidade de vida dos pacientes
Ginsberg et al, 2012	416 pacientes que cursavam com hiperatividade detrusora neurogênica e	Placebo-controle, duplo-cego, randomizado	A onabotulinumtoxinA proporcionou melhora da qualidade de vida

CONTINUA

	incontinência urinária		dos pacientes
Fowler et al, 2012	313 pacientes com BH idiopática e urge incontinência refratária	Placebo-controle, duplo-cego, randomizado	A onabotulinumtoxinA proporcionou melhora da qualidade de vida dos pacientes
Sahai et al, 2009	97 pacientes de 18 a 80 anos com BH idiopática	Placebo-controle, duplo-cego, randomizado	A onabotulinumtoxinA proporcionou melhora da qualidade de vida dos pacientes

V.3 Estudos prospectivos

Para avaliar a eficácia, duração e segurança do uso de 100U de onabotulinumtoxinA em mulheres afetadas pela BH idiopática cujo tratamento com antimuscarínicos e estimulação tibial foi falho, Granese et al (46) produziram um estudo duplo cego, prospectivo foi conduzido de 2008 a 2010 contou com 68 mulheres e em revelou melhora de todos os parâmetros urodinâmicos (capacidade vesical e contração cistométrica do detrusor) e clínicos (frequência, noctúria e urgência). Estiveram presentes como efeitos adversos volume residual pós miccional, disúria e ITU.

Outro estudo prospectivo para avaliar a eficácia da onabotulinumtoxinA no tratamento da BH idiopática foi realizado por Kanagarajah et al (47), os 32 pacientes analisados não cursavam com hiperatividade do detrusor e apresentavam ou não incontinência. O trabalho analisou o diário

miccional de 3 dias, o questionário UDI-6, o escore VAS e os parâmetros urodinâmicos. Nos pacientes continentais a frequência urinária caiu (24 ± 11 para 10 ± 4) na décima segunda semana, nos pacientes incontinentes os episódios de urge incontinência caíram ($7,9 \pm 5$ para $0 \pm 2,6$) na décima segunda semana. O UDI-6 e o escore VAS foram melhorados significativamente nos dois grupos. Os parâmetros urodinâmicos mostraram redução da pressão detrusora durante a fase de micção nos pacientes incontinentes.

Um estudo prospectivo multicêntrico japonês publicado no *International Journal of Urology* em 2011 (48) avaliou a eficácia do tratamento da BH com onabotulinumtoxinA em pacientes portadores de BH não neurogênica. Foram aplicadas 100U de onabotulinumtoxinA em 9 homens e 8 mulheres, as frequências diária e noturna foram reduzidas, os parâmetros urodinâmicos demonstraram desaparecimento da HD em 8 pacientes e uma redução em 5, a capacidade vesical foi aumentada. Disúria e sensação de esvaziamento incompleto foi reportado em 23,5 e 43,8% dos pacientes nas semanas 2 e 4 respectivamente, o volume residual maior que 100mL foi notado em 7 pacientes e maior que 200ml em 1 paciente.

Grise et al (49) realizaram um ensaio prospectivo comparativo entre 2004 e 2006 para avaliar a eficácia e tolerabilidade do tratamento da BH neurogênica com OnabotulinumtoxinA para pacientes que não poderiam utilizar terapia com anticolinérgicos. 77 pacientes foram randomizados para receber injeções intradetrusoras de 500 (n = 39) ou 750U (n = 38) de onabotulinumtoxinA, todos apresentavam incontinência urinária, as avaliações foram repetidas após 30, 90, 180 e 360 dias. Após 30 dias 22 pacientes do grupo 500U e 28 pacientes do grupo 750U apresentaram continência completa, a tolerabilidade foi excelente para ambas as doses, frequência cardíaca, pressão arterial e temperatura foram estáveis em ambos os grupos.

Quadro 3. Estudos prospectivos

Autor/ano	Amostra	Metodologia	Resultados
Granese et al, 2012	68 mulheres afetadas pela BH	Estudo duplo centrico,	Os pacientes obtiveram melhora

CONTINUA

	idiopática refratária	prospectivo	dos sintomas após o uso da OnabotulinumtoxinA
Kanagarajah et al, 2011	32 pacientes que apresentavam BH idiopática sem hiperatividade detrusora	Estudo Prospectivo	Os pacientes obtiveram melhora dos sintomas após o uso da OnabotulinumtoxinA
Okamura et al, 2011	9 homens e 8 mulheres portadores de BH não neurogênica	Estudo multicêntrico prospectivo	Os pacientes obtiveram melhora dos sintomas após o uso da OnabotulinumtoxinA
Grise et al, 2010	77 pacientes com BH neurogênica que não poderiam utilizar terapia com anticolinérgicos	Estudo prospectivo, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, comparativo	Os pacientes obtiveram melhora dos sintomas após o uso da OnabotulinumtoxinA

V.4 Estudos comparativos de doses

Para avaliar o efeito de diferentes doses de onabotulinumtoxinA, Cohen et al (50) realizaram um ensaio clínico em pacientes com BH idiopática que apresentavam ou não incontinência urinária. 44 pacientes foram randomizados e receberam doses de 100 e 150U, nos pacientes que cursavam com incontinência o primeiro resultado de interesse foi a redução dos episódios de urge-incontinência diários, já nos pacientes continentais a redução do número de micções diárias foi

relatada. Não foram notadas diferenças significantes nos resultados dos dois grupos, pacientes incontinentes tenderam à continência completa mais frequentemente quando receberam a dosagem de 150U, mas a diferença não teve significância estatística. Não foram encontradas diferenças urodinâmicas entre os dois grupos.

Para investigar se a injeção suburotelial de diferentes doses menores que 200U de onabotulinumtoxinA teriam o mesmo efeito terapêutico para pacientes com HD refratária ao uso de anticolinérgicos um estudo chinês (51) analisou 75 pacientes que foram randomizados e receberam 100, 150, ou 200U de onabotulinumtoxinA. Os graus de incontinência foram divididos de 0 a 3, sendo o grau 0 a continência total, grau 1 como incontinência suave, grau 2 como moderada e grau 3 como severa. Resultados excelentes foram obtidos após 3 meses por 34,8%, 36% e 40,7% dos pacientes tratados com 100, 150 e 200U respectivamente, sendo que nos pacientes que receberam doses de 100U foram relatados menores índices de volume de urina residual quando comparados aos que receberam 150 e 200U (30,4% versus 52% e 72% respectivamente $p = 0,011$). Os parâmetros urodinâmicos foram similares entre os pacientes que receberam 150 e 200U, já nos pacientes que receberam 100U ocorreu um aumento maior na capacidade da bexiga. A duração da efetividade terapêutica foi significativamente menor nos pacientes tratados com 100U quando comparados aos que receberam 150 e 200U

Quadro 4. Estudos comparativos de doses

Autor/ano	Amostra	Metodologia	Resultados
Cohen et al, 2009	44 pacientes com BH idiopática que apresentavam ou não incontinência urinária	Estudo prospectivo, randomizado, comparativo	Houve melhora dos sintomas com o uso de onabotulinumtoxinA. Não foram notadas diferenças significantes nos

CONTINUA

			resultados dos dois grupos (100 e 150U)
Kuo, 2006	75 pacientes com HD refratária ao uso de anticolinérgicos	Estudo comparativo, randomizado	Houve melhora dos sintomas com o uso de onabotulinumtoxinA. Ocorreram mudanças em relação a duração da efetividade terapêutica entre os dois grupos (100 e 200U)

VI. DISCUSSÃO

A BH é uma condição com alta prevalência na população em geral com um impacto significativamente negativo para o paciente. A utilização do tratamento de primeira linha com anticolinérgicos nem sempre é suficientemente efetivo para melhorar satisfatoriamente as queixas do paciente, além disso, efeitos colaterais como boca seca, prurido, visão turva e constipação levam à baixa adesão e altos índices de descontinuidade do tratamento (52).

O tratamento com onabotulinumtoxinA injetada diretamente no músculo detrusor pode representar uma nova alternativa para os pacientes com BH que não respondem bem à terapia anticolinérgica, seja por eficácia inadequada ou efeitos colaterais intoleráveis, tratando apenas a bexiga e minimizando os potenciais efeitos colaterais sistêmicos (25, 52).

Por ser uma condição que por muitas vezes restringe e compromete a qualidade de vida desses pacientes, por conta de sintomas que incluem urgência, urge-incontinência, aumento da frequência urinária e noctúria, analisar o bem estar emocional e interações sociais são particularmente importantes para os pacientes com BH, por conta disso, a busca por um tratamento que melhore a qualidade de vida se faz necessária.

A Onabotulinumtoxina atua sobre a bexiga afetada bloqueando a liberação de acetil colina, ATP e substância P nos terminais musculares, o que proporcionará uma ação relaxante na musculatura detrusora, contribuindo para a melhora clínica dos pacientes portadores de BH (27).

Desde a publicação de resultados positivos do tratamento da BH com onabotulinumtoxinA no ano 2000 (53), vários autores demonstraram a eficácia e segurança do método, entretanto, os estudos que buscam uma dosagem adequada da substância são controversos. Uma vez que a dosagem da substância está ligada à ocorrência de efeitos colaterais como retenção urinária pela baixa atividade do músculo detrusor, este também é um ponto que merece destaque.

Os resultados obtidos por este estudo demonstram que os estudos placebo controle foram favoráveis a utilização de onabotulinumtoxinA (33, 34, 35, 36, 37, 38). Em todos os ensaios clínicos

notou-se a melhora clínica dos pacientes tratados com a onabotulinumtoxinA em relação ao grupo que recebeu o placebo. Resultados com melhoras de grande relevância clínica em todos os sintomas da BH foram obtidos por Nitti et al, Tincello et al (33, 34) chegaram a conclusão de que a onabotulinumtoxinA é um tratamento seguro para a BH refratária a anticolinérgicos e também obtiveram melhoras nos sintomas, assim como Denys et al, Rovner et al, Dmochowski et al e Flynn et al (35, 36, 37, 38). O tratamento da BH com onabotulinumtoxinA é eficaz, e promove a melhora clínica do paciente, proporcionando a redução ou desaparecimento de sintomas como urgência, urgência-incontinência, aumento da frequência urinária e noctúria. Os efeitos adversos relatados foram relacionados ao procedimento de injeção intradetrusora da onabotulinumtoxinA e à hipoatividade do músculo detrusor; entre eles podemos citar a ITU, volume residual pós miccional, que em alguns casos foi maior que 200ml (33, 35, 36, 37). Deve ser ressaltado que nos estudos analisados, apesar de ser utilizada metodologia similar, foram utilizados tempo de tratamento, dosagem e amostras distintas.

Em relação à qualidade de vida dos pacientes os resultados dos estudos placebo-controle que incluíram esse tipo de avaliação (42, 43, 44, 45) também mostraram respostas favoráveis ao uso do tratamento em questão. Valendo-se de questionários reconhecidos pela comunidade científica como King's Health Questionary, Incontinence Quality of Life e Overactive Bladder Patient Satisfaction with Treatment Questionnaire, os estudos de Sussman et al, Ginsberg et al, Fowler et al e Sahai et al (43, 44, 45) demonstraram que a redução dos sintomas contribuiu para que os pacientes não estivessem mais tão limitados ativamente, aliviando aflições emocionais, levando assim a uma melhora na qualidade de vida. Os pacientes também se mostraram significativamente mais satisfeitos com o tratamento quando comparados com os grupos que receberam o placebo (42). Deve ser destacado que diferente dos estudos que avaliaram a eficácia dos tratamentos (que avaliaram apenas pacientes com BH idiopática), dois dos estudos relacionados a qualidade de vida (Sussman et al e Ginsberg et al) estudaram pacientes com HD neurogênica. Outro fator importante a ser relatado é que os trabalhos encontrados variam entre seus métodos de avaliação, dosagem e tempo de estudo, fazendo com que não sejam comparáveis entre si-

Os resultados dos estudos prospectivos que avaliaram pacientes com BH idiopática e neurogênica revelaram a melhora dos sintomas e dos parâmetros urodinâmicos dos pacientes, Grenese et al revelaram aumento da capacidade vesical, e contração do detrusor na cistometria além da melhora no quadro clínico, a melhora da capacidade vesical também foi notada pelo estudo de Okamura et al (48) que também revelou melhora clínica dos pacientes, destacando uma significativa redução dos episódios de urge-incontinência, assim como Kangarajah et al e Grise et al (47, 49). Mais uma vez efeitos adversos foram relatados: no estudo de Granese et al (46) ITU foi relatada foi maior que no grupo placebo (66/135 para o grupo 200U, 64/127 para o grupo 300U contra 49/145 do grupo placebo) e a retenção urinária também foi destacada (27/135 no grupo 200U, 22/127 no grupo 300U contra 5/145 do grupo placebo). Outra vez, a dosagem utilizada e o tempo de tratamento não foram similares.

Nos estudos que buscaram uma dosagem ideal de onabotulinumtoxinA, que ainda é um fator de muito conflito na literatura, estiveram presentes resultados próximos entre os dois estudos. Cohen et al (50) concluíram que não houve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes com BH idiopática que receberam dosagem 100U e os que receberam 150U. Com essas dosagens foram notados bons resultados clínicos, promovendo a melhora dos sintomas em 90% dos pacientes que receberam 150U e 60% dos pacientes que receberam 100U em 12 semanas e pouca incidência de retenção urinária (4,5% dos pacientes analisados). O estudo de Kuo (51) mostrou que os pacientes que receberam dosagem de 100U obtiveram resultados clínicos e parâmetros urodinâmicos tão bons quanto os pacientes que receberam 150 e 200U, além disso apresentaram menos efeitos adversos como mudanças na capacidade vesical e volume residual pós miccional, entretanto a duração do efeito terapêutico foi menor no grupo de pacientes que recebeu 100U.

A melhora dos sintomas clínicos e dos padrões urodinâmicos foi notória nos estudos analisados com pacientes portadores de BH idiopática e neurogênica (46, 47, 48) e esse fator foi decisivo para uma melhora da qualidade de vida nesses pacientes. A FDA indica para o tratamento de BH neurogênica a utilização de 200U e para BH idiopática 100U de onabotulinumtoxinA, sendo que dosagens superiores apresentam efeito clínico adicional irrelevante e maior probabilidade de

esvaziamento vesical incompleto com volume residual, entretanto a dosagem ideal ainda não permanece plenamente estabelecida (37, 54).

Este trabalho avaliou a utilização de onabotulinumtoxinA no tratamento da BH por meio de uma revisão sistemática de literatura. Os ensaios clínicos relacionados ao tema, publicados nos últimos dez anos e que atenderam aos critérios de inclusão e exclusão foram subdivididos em: estudos placebo controle em pacientes com BH idiopática, estudos placebo-controle que avaliaram qualidade de vida, estudos prospectivos e estudos comparativos de doses. De um modo geral os estudos sugerem que a onabotulinumtoxinA é um método eficaz para o tratamento da bexiga hiperativa e que pode ser aplicado principalmente nos pacientes que não respondem à terapia com anticonvulsivos ou que não consigam suportar os efeitos adversos causados por esta medicação.

VII. CONCLUSÕES

1. A onabotulinumtoxina aparece como um método recente e eficaz para o tratamento da BH
2. Apesar de ser uma medida temporária, os estudos analisados apontam que houve melhora do quadro clínico dos pacientes, com a redução dos sintomas clássicos da síndrome (urgência, incontinência, aumento da frequência urinária e noctúria) e melhora dos parâmetros urodinâmicos
3. A melhora do quadro clínico e dos parâmetros urodinâmicos dos pacientes contribuíram para a melhora da qualidade de vida destes.
4. Apesar da melhora nos quadro clínicos dos pacientes, os mesmos apresentam efeitos adversos associados à aplicação e ao efeito da onabotulinumtoxina sobre a bexiga, ITU e volume residual pós miccional foram relatos comuns dos ensaios clínicos analisados.
5. Muitos dos efeitos adversos estão ligados a uma superdosagem de onabotulinumtoxina, que será responsável por hipoatividade detrusora. A dosagem ideal de equilíbrio entre boa ação local e efeitos colaterais ainda não é consenso.

VIII. SUMMARY

Introduction: The overactive bladder syndrome (OAB) is defined as a symptom - defined condition characterized by urinary urgency with or without urge incontinence, usually with urinary frequency and nocturia, in the absence of urinary infection or other identifiable disease. It's a condition of significant prevalence in the population (16.9% in women and 16% men) and brings many negative effects on quality of life, self - esteem and relationships of patients, but even with the large negative impact on the lives of these patients many of them go untreated. In recent decades the use of intradetrusor onabotulinumtoxinA emerged with a minimally invasive technique that can offer an alternative, even if temporarily, in the treatment of OAB, studies indicate that treatment was associated with improvement in urodynamic standards and clinical symptoms of these patients, the present study is a systematic literature review to evaluate the effectiveness of OAB treatment with onabotulinumtoxinA. **Objective:** Investigate the efficacy of onabotulinumtoxinA in the treatment of overactive bladder syndrome **Methodology:** This is a systematic literature review and theoretical approach raised in PUBMED database, with sutudies carried out within 10 years. **Results:** 49 articles that attended the search methods, 16 of them were analyzed and selected through the inclusion and exclusion criteria. **Discussion:** It is noted in all studies analyzed that the use of onabotulinumtoxinA promotes clinical and urodynamic patterns improves, being an effective method for the treatment of OAB, some adverse effects were related to this treatment, including post voiding residual volume and the UTI. **Conclusion:** The analyzed studies showed clinical, urodynamic patterns and quality of life improvement, the optimal dosage has not been fully elucidated.

Key words: 1. Urinary bladder, overactive 2. Botulinum toxins, type A

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Notte SM, Marshall TS, Lee M, Hakimi Z, Odeyemi I, Chen W-H, et al. Content validity and test-retest reliability of Patient Perception of Intensity of Urgency Scale (PPIUS) for overactive bladder. *BMC Urol.* [Internet]. *BMC Urology*; 2012 Jan [cited 2014 Feb 1];12(1):26. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3479079&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
2. Jo JK, Lee S, Kim YT, Choi HY, Kim SA, Choi BY, et al. Analysis of the risk factors for overactive bladder on the basis of a survey in the community. *Korean J. Urol.* [Internet]. 2012 Aug;53(8):541–6. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3427838&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
3. Banakhar MA, Al-Shaiji T, Magdy H. Sacral neuromodulation and refractory overactive bladder: an emerging tool for an old problem. *Ther Adv Urol* (2012) 4(4) 179–185. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22852028>
4. Hershchorn D, Gajewski J, Schulz J, Corcos J. A population-based study of urinary symptoms and incontinence: the Canadian Urinary Bladder Survey. *BJU Int.* Jan 2008;101(1):52-58. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17908260>
5. Arrabal-Polo MA, Palao-Yago F, Campon-Pacheco I, Martinez-Sanchez M, Zuluaga-Gomez A, Arrabal-Martin M. Clinical efficacy in the treatment of overactive bladder refractory to anticholinergics by posterior tibial nerve stimulation. *Korean J. Urol.* [Internet]. 2012

Jul;53(7):483–6.

Available

from:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3406195&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

6. Arlandis-Guzman S, Errando-Smet C, Trocio J, Arumi D, Relas J. Cost-effectiveness analysis of antimuscarinics in the treatment of patients with overactive bladder in Spain: A decision-tree model. Arlandis-Guzman et al. *BMC Urology* 2011, 11:9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21599928>
7. Fischer-sgrott FO, Manffra EF, Junior WFSB. Qualidade de vida de mulheres com bexiga hiperativa refratária tratadas com estimulação elétrica do nervo tibial posterior percutaneous tibial nerve stimulation. 2009;13(6).
8. Haijjar RR. Psychosocial impact of urinary incontinence in the elderly population. *Clin Geriatr Med* 2004;20:553,54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15341815>
9. Gormley EA, Lightner DJ, Burgio KL, Chai TC, Clemens JQ, Culkin DJ, et al. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline. *J. Urol.* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012 Dec [cited 2014 Feb 1];188(6 Suppl):2455–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23098785>
10. Sand PK, Appell RA. Disruptive effects of overactive bladder and urge urinary incontinence in younger women. *Am J Med* 2006;48:721-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16483864>

11. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Roisner P, Ulmsten U, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function: report from the standardization subcommittee of the International Continence Society. *Urology* 2003; 61: 31-49. Available from: http://www.ics.org/Publications/ICI_3/v2.pdf/abram.pdf
12. Ouslander JG. Management of overactive bladder. *NEJM* 2004; 350: 786-799 Available from: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMra032662>
13. Andersson KE. Storage and voiding symptoms: pathophysiological aspects. *Urology* 2003; 62 (suppl 5B): 3-10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14662401>
14. Andersson KE. Antimuscarinics for treatment of overactive bladder. *Lancet Neurol* 2004; 3: 46-53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14693111>
15. Hashim H, Abrams P. Overactive Bladder: an update. *Curr Opin Urol.* 2007 jul; 17(4):231-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17558264>
16. Burgio KL. Current perspectives on management of urgency using bladder and behavioral training. *J Am Acad Nurse Pract* 2004; 16 (10 Suppl):4-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15543926>
17. Saunders M. The impact of Conservative Management. *European Urology Supplements* 5; 860-86, 2006. Available from: [http://www.europeanurology.com/article/S1569-9056\(06\)00224-7](http://www.europeanurology.com/article/S1569-9056(06)00224-7)
18. Amaro JL, Oliveira Gameiro MO, Padovani CR. Treatment of urinary stress incontinence by intravaginal electrical stimulation and pelvic floor physiotherapy. *Int. Urogynecol. J. Pelvic*

Floor Dysfunct. [Internet]. 2003 Aug [cited 2014 Feb 1];14(3):204–8; discussion 208.
Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12955344>

19. Urology A, Article CME. CME ARTICLE STIMULATION FOR URINARY INCONTINENCE DUE TO. 4295(99):353–7.

20. Van Balken MR, Vergunst H, Bemelmans BLH. Prognostic factors for successful percutaneous tibial nerve stimulation. Eur. Urol. [Internet]. 2006 Feb [cited 2014 Feb 1];49(2):360–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16359781>

21. Amarenco G, Ismael SS, Even-Schneider a, Raibaut P, Demaille-Wlodyka S, Parratte B, et al. Urodynamic effect of acute transcutaneous posterior tibial nerve stimulation in overactive bladder. J. Urol. [Internet]. 2003 Jun [cited 2014 Jan 24];169(6):2210–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771752>

22. Pharmacological Treatment of Urinary CONTROL CONTROL DISORDERS TREATMENT OF OVERACTIVE OF OVERFLOW INCONTINENCE. :809–54.

23. Van Kerrebroeck PE V, van Voskuilen AC, Heesakkers JPF a, Lycklama á Nijholt A a B, Siegel S, Jonas U, et al. Results of sacral neuromodulation therapy for urinary voiding dysfunction: outcomes of a prospective, worldwide clinical study. J. Urol. [Internet]. 2007 Nov [cited 2014 Jan 22];178(5):2029–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17869298>

24. Morales A, Morley J, Heaton JPW. Urinary Incontinence: Epidemiology, Evaluation and Management Overview. In: Wein A, Walsh P et al. Campbell-Walsh Urology. 9th ed. Philadelphia 2007. P 2046-78

25. Schmid DM, Sauermann P, Werner M, Schuessler B, Blick N, Muentener M, et al.
Experience with 100 cases treated with botulinum-A toxin injections in the detrusor muscle for idiopathic overactive bladder syndrome refractory to anticholinergics. *J. Urol.* [Internet]. 2006 Jul [cited 2014 Jan 24];176(1):177–85. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16753396>
26. Apostolidis A, Haferkamp A, Aoki KR. Understanding the Role of Botulinum Toxin A in the Treatment of the Overactive Bladder—More than Just Muscle Relaxation. *Eur. Urol. Suppl.* [Internet]. 2006 Jul [cited 2014 Feb 1];5(11):670–8. Available from:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1569905606001515>
27. Apostolidis A, Haferkamp A, Aoki KR. Understanding the Role of Botulinum Toxin A in the Treatment of the Overactive Bladder—More than Just Muscle Relaxation. *Eur. Urol. Suppl.* [Internet]. 2006 Jul [cited 2014 Feb 1];5(11):670–8. Available from:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1569905606001515>
28. Chapple C, Patel A. Botulinum Toxin — New Mechanisms , New Therapeutic Directions ? 2006;49:606–8.
29. Menezes MF, Oliveira FS. Evaluation of quality of life and loss urine of women with overactive bladder treated with intravaginal or tibial nerve electro stimulation. *Fisioterapia e Pesquisa, São Paulo*, v.18, n.2, p. 145-50, abr/jun. 2011.

30. Carr LK. Botulinum toxin A should not be first-line therapy for overactive bladder. *Can Urol Assoc J* 2011;5(3):204-5; DOI:10.5489/cuaj.11044. Available from:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3114032/#__ffn_sectitle
31. Cardozo L. Systematic review of overactive bladder therapy in females. *Can Urol Assoc J* 2011;5(5Suppl2):S139-S142; DOI:10.5489/cuaj.11185. Available from:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3193389/#__ffn_sectitle
32. Wyndaele JJ, Van Dromme SA. Muscular weakness as side effect of botulinum toxin injection for neurogenic detrusor overactivity. *Spinal Cord*. 2002;40:599-600.
33. Nitti VW, Dmochowski R, Herschorn S, Sand P, Thompson C, Nardo C, et al. OnabotulinumtoxinA for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. *J. Urol.* [Internet]. Elsevier Inc.; 2013 Jun [cited 2013 Nov 8];189(6):2186–93. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23246476>
34. Tincello DG, Kenyon S, Abrams KR, Mayne C, Toozs-hobson P, Taylor D, 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). 2012;62:507–14.
35. Rovner ES. Efficacy and Safety of Low Doses of OnabotulinumtoxinA for the Treatment of Refractory Idiopathic Overactive Bladder: A Multicentre, Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Dose-Ranging Study. *Yearb. Urol.* [Internet]. 2012 Mar [cited 2013 Nov 8];2012(3):220–1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22036776>

36. Carolina N, Rovner E, Kennelly M, Schulte-baukloh H, Zhou J, Haag-molkenteller C. Urodynamic Results and Clinical Outcomes With Intradetrusor Injections of OnabotulinumtoxinA in a Randomized , Placebo-Controlled Dose-Finding Study in Idiopathic Overactive Bladder. 2011;562(July 2010):556–62.
37. Dmochowski R, Chapple C, Nitti VW, Chancellor M, Everaert K, Thompson C, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA for idiopathic overactive bladder: a double-blind, placebo controlled, randomized, dose ranging trial. *J. Urol.* [Internet]. Elsevier Inc.; 2010 Dec [cited 2013 Nov 8];184(6):2416–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20952013>
38. Flynn MK, Amundsen CL, Pervich M, Liu F, Webster GD. Outcome of a randomized, double-blind, placebo controlled trial of botulinum A toxin for refractory overactive bladder. *J. Urol.* [Internet]. American Urological Association; 2009 Jun [cited 2013 Nov 8];181(6):2608–15. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2730562&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
39. Payne CK, Kelleher C. Redefining response in overactive bladder syndrome. *BJU Int.* [Internet]. 2007 Jan [cited 2013 Nov 8];99(1):101–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17227496>
40. Possavino F, Preti M, Carone R, Calabrese R, Randaccio S, D’Elia C, et al. Psychometric validation of the Italian version of the I-QoL questionnaire: clinical and urodynamic findings. *Int. Urogynecol. J.* [Internet]. 2013 Jul 25 [cited 2013 Nov 8]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23884377>

41. Brubaker L, Gousse A, Sand P, Thompson C, Patel V, Zhou J, et al. Treatment satisfaction and goal attainment with onabotulinumtoxinA in patients with incontinence due to idiopathic OAB. *Int. Urogynecol. J.* [Internet]. 2012 Aug [cited 2013 Nov 8];23(8):1017–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22273813>
42. Sussman, D., Patel, V., Popolo, G. Del, Lam, W., Globe, D., & Pommerville, P. (2013). Treatment Satisfaction and Improvement in Health-Related Quality of Life With OnabotulinumtoxinA in Patients With Urinary Incontinence Due to Neurogenic Detrusor Overactivity, *249*(July 2012), 242–249. doi:10.1002/nau
43. Ginsberg, D., Gousse, A., Keppenne, V., Sievert, K.-D., Thompson, C., Lam, W., ... Haag-Molkenteller, C. (2012). Phase 3 efficacy and tolerability study of onabotulinumtoxinA for urinary incontinence from neurogenic detrusor overactivity. *The Journal of urology*, *187*(6), 2131–9. doi:10.1016/j.juro.2012.01.125
44. Fowler, C. J., Auerbach, S., Ginsberg, D., Hale, D., Radziszewski, P., Rechberger, T., ... Kowalski, J. W. (2012). OnabotulinumtoxinA improves health-related quality of life in patients with urinary incontinence due to idiopathic overactive bladder: a 36-week, double-blind, placebo-controlled, randomized, dose-ranging trial. *European urology*, *62*(1), 148–57. doi:10.1016/j.eururo.2012.03.005
45. Sahai, A., Dowson, C., Khan, M. S., & Dasgupta, P. (2009). Improvement in quality of life after botulinum toxin-A injections for idiopathic detrusor overactivity: results from a randomized double-blind placebo-controlled trial. *BJU international*, *103*(11), 1509–15. doi:10.1111/j.1464-410X.2009.08402.x

46. Granese R, Adile G, Gugliotta G, Cucinella G, Saitta S, Adile B. Botox(®) for idiopathic overactive bladder: efficacy, duration and safety. Effectiveness of subsequent injection. Arch. Gynecol. Obstet. [Internet]. 2012 Oct [cited 2013 Nov 8];286(4):923–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22622849>
47. Kanagarajah P, Ayyathurai R, Caruso DJ, Gomez C, Gousse AE. Role of botulinum toxin-A in refractory idiopathic overactive bladder patients without detrusor overactivity. Int. Urol. Nephrol. [Internet]. 2012 Feb [cited 2013 Nov 8];44(1):91–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21643644>
48. Okamura K, Nojiri Y, Ameda K, Namima T, Suzuki M, Inoue K, et al. Botulinum toxin A submucosal injection for refractory non-neurogenic overactive bladder: early outcomes. Int. J. Urol. [Internet]. 2011 Jun [cited 2013 Nov 8];18(6):483–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21488978>
49. Grise P, Ruffion A, Denys P, Egon G, Chartier Kastler E. 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. [Internet]. European Association of Urology; 2010 Nov [cited 2013 Nov 8];58(5):759–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20674149>
50. Kuo H-C. Will suburothelial injection of small dose of botulinum A toxin have similar therapeutic effects and less adverse events for refractory detrusor overactivity? Urology [Internet]. 2006 Nov [cited 2013 Nov 8];68(5):993–7; discussion 997–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17113890>

51. Cohen BL, Barboglio P, Rodriguez D, Gousse AE. Preliminary Results of a Dose-Finding Study for Botulinum Toxin-A in Patients With Idiopathic Overactive Bladder : 100 Versus 150 Units. 2009;208:205–8.
52. Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, Muston D, Bitoun CE, Weinstein D. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. *Eur. Urol.* [Internet]. 2008 Sep [cited 2013 Dec 11];54(3):543–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18599186>
53. Schurch B, Stoher 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: 692. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10953127>
54. Anger JT, Weinberg A, Suttorp MJ, Litwin MS, Shekelle PG. Outcomes of intravesical botulinum toxin for idiopathic overactive bladder symptoms: a systematic review of the literature. *Journal of Urology* 2010; 183(6): 2258-2262. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0029302/>