



Universidade Federal da Bahia
Faculdade de Medicina da Bahia
Programa de Pós Graduação de Ciências da Saúde



**AVALIAÇÃO DA ONABOTULINUMTOXINA TIPO A NO
TRATAMENTO DA BEXIGA HIPERATIVA ASSOCIADA
AO HTLV-1 REFRATÁRIA À ANTICOLINÉRGICO ORAL
E ELETROESTIMULAÇÃO ENDOCAVITÁRIA.**

José Abraão Carneiro Neto

Dissertação de Mestrado

Salvador (Bahia), 2014

José Abraão Carneiro Neto. Avaliação do efeito da Onobotulinumtoxina tipo A no Tratamento de Bexiga Hiperativa Associada ao HTLV-1, 2014.

FICHA CATALOGRÁFICA

C289 Carneiro Neto, José Abraão

Avaliação da Onobotulinumtoxina tipo A no Tratamento de Bexiga Hiperativa Associada ao HTLV-1 Refratária à Anticolinérgico Oral e Eletroestimulação Endocavitária / José Abraão Carneiro Neto - Salvador: JA Carneiro Neto, 2014.

xiii, 49p.: il.

Dissertação de Mestrado em Ciências da Saúde, área de concentração em imunologia e urologia, apresentada à Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, como pré-requisito obrigatório para obtenção do título de mestre.

1. HTLV-1; 2. Bexiga hiperativa; 3. Toxina onobotulínica; 4. Incontinência urinária; 5. Bexiga neurogênica. I. Título.

CDU:615.2
616-08



Universidade Federal da Bahia
Faculdade de Medicina da Bahia
Programa de Pós Graduação de Ciências da Saúde



**Avaliação da Onabotulinumtoxina tipo A no Tratamento de Bexiga
Hiperativa Associada ao HTLV-1 Refratária à Anticolinérgico Oral e
Eletroestimulação Endocavitária.**

José Abraão Carneiro Neto

Edgar Marcelino de Carvalho Filho

**Dissertação apresentada ao Colegiado do
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
CIÊNCIAS DA SAÚDE, da Faculdade de
Medicina da Universidade Federal da Bahia,
como pré-requisito para a obtenção do grau
de Mestre em Ciências da Saúde, da área de
concentração em urologia e imunologia.**

COMISSÃO EXAMINADORA

Membros Titulares:

- Ubirajara Barroso Júnior, Doutor em Urologia pela Universidade Federal de São Paulo e Professor titular de Urologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia.
- Néviton Castro, Doutor em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia.
- Geraldo de Aguiar Cavalcanti, Doutor em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo e membro do Serviço de Urologia do Hospital Universitário Oswaldo Cruz da Universidade de Pernambuco (HUOC/UPE).

Membros Suplentes:

- Edgar Marcelino de Carvalho Filho, Doutor em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia e Professor Titular de Clínica Médica da Universidade Federal da Bahia.

***“Gosto de imaginar que o mundo é uma grande máquina.
Você sabe, máquinas nunca tem partes extras.
Elas têm o número e tipo exato das partes que precisam.
Então imagino que se o mundo é uma grande máquina,
Eu também estou nele por algum motivo.
E isso significa que você também está aqui por alguma razão.”***

A Invenção de Hugo Cabret

VII. DEDICATÓRIA

**Aos meus pais, Gildásio e Maria
Tadeu, que muito se orgulhariam
deste momento, à minha esposa,
aos meus filhos, às minhas irmãs
e à toda minha família.**

VIII. EQUIPE DO SERVIÇO DE IMUNOLOGIA PARTICIPANTE DOS

ESTUDOS EM HTLV-1

Anselmo Souza, biólogo

Camila Farias, bióloga

Cássius de Oliveira, urologista

Cristiano Sampaio, secretário

Dilma Simplício, técnica em laboratório

Dorival Araújo, técnico em laboratório

Edgar M. De Carvalho Filho, imunologista, reumatologista

Elisângela Novaes, secretária

Érica de Castilho, secretária

Glória Orge, psicóloga e bioquímica

José Abraão Carneiro Neto, urologista

Leilane Silva, enfermeira

Lúcia Passos, enfermeira

Maria de Lourdes Bastos, pneumologista

Matheus Tannus, urologista

Natália Barbosa, bióloga

Neviton Castro, urologista

Orlando Mário Sanches, técnico em laboratório

Paulo Lessa, gerente de projetos

Rosana Andrade, fisioterapeuta

Silvane Braga, bioquímica, imunologista

Thais Della Vechia, psicóloga

Valéria Bittencourt Gusmão, reumatologista

IX. INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

COMPLEXO HOSPITALAR PROFESSOR EDGARD SANTOS

CENTRO NACIONAL DE DESENVOLVIMENTO CIENTÍFICO E TECNOLÓGICO

- CNPq

IX. FONTES DE FINANCIAMENTO

Ministério da Educação, Governo Federal do Brasil.

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)

Conselho Nacional de Desenvolvimento e tecnologia em Doenças Tropicais
(INCT-DT)

XI. AGRADECIMENTOS

Primeiramente ao Prof. Edgar Marcelino, pelo caráter, paciência, persistência, palavras de incentivo (“é assim mesmo! go back and foward, go back and foward”) e pelo exemplo como pesquisador e pessoa.

Aos pacientes acompanhados no ambulatório, reafirmo que sou solidário ao sofrimento de vocês e farei o possível para tentar minimizá-lo e deixar suas vidas menos ásperas.

À Matheus Tannus, pelo convite desde os primórdios ainda como residente para participar deste fabuloso grupo. Ao Dr. Néviton, por ter me guiado no início da trajetória e pelo legado já apresentado.

À Lúcia, Glória e Ana, por organizar o ambulatório maestralmente/

À Natália e Silvane por viabilizar novas perspectivas.

Aos funcionários do serviço de imunologia, certamente orgulhosos de participar desta ilha de excelência na Universidade.

À Rosana Andrade e todos da fisioterapia que somaram forças na assistência aos pacientes.

À Cassius, parceiro no ambulatório, dividindo o trabalho, discutindo os casos, fazendo-nos aprender a cada dia.

Aos residentes de Urologia, Francisco, Galeno e Rhaiana pelo empenho e disponibilidade em ajudar.

Aos colegas da pós graduação, pelo envolvimento, incentivo e
companheirismo.

VI. ÍNDICE OU SUMÁRIO

I.	Ficha Catalográfica	III
II.	Comissão Examinadora	V
III.	Dedicatória	VII
IV.	Instituições Participantes	X
V.	Fontes de Financiamento	XI
VI.	Índice ou Sumário	14
VII.	Índice de figuras e tabelas	15
VIII.	Resumo	16
IX.	Objetivos	17
X.	Introdução	18
XI.	Revisão da literatura	20
XII.	Casuística, material e métodos	30
XIII.	Resultados gerais	35
XIV.	Discussão	40
XV.	Perspectivas do estudo	44
XVI.	Conclusões	45
XVII.	Summary	46
XVIII.	Referências	47
XIX.	Artigo	52
XX.	Anexos	57
XXI.	Considerações Finais	61

VII. ÍNDICE DE FIGURAS E TABELAS

FIGURAS

1. FIGURA 1: Mapa da distribuição geográfica dos subtipos de htlv-1 (a-g) e as principais formas de disseminação pelo movimento das populações infectadas. Figura retirada do trabalho de Gessain e Cassar 19
2. FIGURA 2: Patogênese da infecção pelo htlv-1. 22
3. FIGURA 3: Organograma dos pacientes acompanhados no ambulatório especializado de HTLV-1 e encaminhados para terapia fisioterapêutica ou com toxina botulínica 31

TABELAS

1. TABELA 1: Dados demográficos dos pacientes com bexiga hiperativa refratária infectados pelo htlv-1 submetidos ao tratamento com toxina botulínica 36
2. TABELA 2: Avaliação do impacto do tratamento no escore de sintomas de bexiga hiperativa (OABSS). 37
3. TABELA 3: Avaliação do impacto do tratamento na qualidade de vida. 38
4. TABELA 4: Resultados cirúrgicos da intervenção nos pacientes infectados pelo HTLV-1, portadores de bexiga hiperativa e submetidos à terapia com toxina onabotulínica tipo A intradetrusora. 39

VIII. RESUMO

EFEITO DA ONABOTULINUMTOXINA TIPO A NO TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA ASSOCIADA AO HTLV-1 REFRATÁRIA À ANTICOLINÉRGICO ORAL E ELETROESTIMULAÇÃO ENDOCAVITÁRIA

O Human T cell Lymphotropic virus 1 (1) é o agente causal da mielopatia associada ao HTLV-1 ou paraparesia espástica tropical. As manifestações urológicas associadas ao HTLV-1 são bem estabelecidas incluindo aumento da frequência urinária, noctúria, sensação de esvaziamento incompleto, urgência miccional com ou sem incontinência e dor suprapúbica. Em estudos urodinâmicos, os principais achados são aumento ou diminuição da sensibilidade vesical, hiperatividade detrusora com ou sem perdas urinárias e, na fase miccional, dissinergia vesicoesfincteriana, hipocontratilidade ou arreflexia. A incontinência urinária em virtude de contrações detrusoras involuntárias diminuem a qualidade de vida e aumentam a pressão intravesical, representando risco ao trato urinário superior. O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia da onabotulinumtoxina tipo A intravesical em indivíduos portadores de bexiga hiperativa associada ao HTLV-1 refratário ao tratamento anticolinérgico oral. Método: trata-se de uma série de casos envolvendo pacientes infectados pelo HTLV-1 portadores de bexiga hiperativa refratária ao tratamento conservador ou fisioterápico. Foi aplicado, pela via intradetrusora, por meio de cistoscopia, 200Ui de toxina botulínica tipo A. A resposta ao tratamento foi avaliada com o escore de sintomas de bexiga hiperativa (OABSS) e a qualidade de vida através do King's Health Questionnaire. Resultados: 09 pacientes participaram do estudo e a toxina onabotulínica foi capaz de reduzir a mediana do OABSS de 13 para 1 após 30 dias, para 2, após 60 dias, e para 11, após 90 dias, com *p* estatisticamente significativo em todas as avaliações (0,007; 0,011; 0,042). Dos nove domínios de avaliação da qualidade de vida houve significância estatística em oito. Conclusão: a toxina onabotulínica tipo A intradetrusora, utilizada em pacientes portadores de bexiga hiperativa associada ao HTLV-1, promoveu redução do escore de sintomas de bexiga hiperativa e melhora da qualidade de vida com efeitos colaterais toleráveis .

IX. OBJETIVOS

PRINCIPAL

Avaliar a eficácia da onabotulinumtoxina tipo A intradetrusora em indivíduos portadores de bexiga hiperativa associada ao HTLV-1.

SECUNDÁRIOS

1 – Avaliar a eficácia da onabotulinumtoxina tipo A intradetrusora no tratamento das manifestações miccionais em indivíduos infectados pelo HTLV-1.

2 – Avaliar as reações adversas associadas ao uso intradetrusor da onabotulinumtoxina tipo A no tratamento da bexiga hiperativa em indivíduos infectados pelo HTLV-1.

3 - Avaliar a eficácia da onabotulinumtoxina tipo A intradetrusora em melhorar a qualidade de vida em pacientes portadores da síndrome da bexiga hiperativa associada à infecção pelo HTLV-1.

X. INTRODUÇÃO

O vírus linfotrópico humano das células T Tipo é o agente causal da mielopatia associada ao HTLV-1 ou da paraparesia espástica tropical (HAM/TSP)⁽¹⁾. Os primeiros relatos do vírus ocorreram no final da década de 70, quando o HTLV-1 foi encontrado em linhagem de células T de um paciente com um linfoma cutâneo de células T⁽²⁾. Posteriormente, no início dos anos 80, fragmentos do vírus foram posteriormente identificados utilizando-se ensaios de transcriptase reversa⁽³⁾. Em 1985 foi publicado um estudo de caso-controle conduzido na Martinica com 17 pacientes portadores de mielopatia de causa não explicada em que se demonstrou que 60% destes pacientes possuíam sorologia positiva para HTLV-1. Ficou estabelecida desta forma, a associação do HTLV-1 com a mielopatia e paraparesia espástica tropical (HAM/TSP)⁽⁴⁾.

A distribuição global e as estimativas locorregionais da prevalência da infecção do HTLV-1 permanecem desconhecidas. Apesar disto, estima-se que 20 milhões de indivíduos em todo o mundo estejam infectados pelo HTLV-1, sendo a infecção endêmica no Caribe, América do Sul, centro e oeste africano, oriente médio, Japão e nas ilhas Melanésicas, no pacífico sul (Figura 1). Salvador - Bahia, foi identificada como a cidade no território brasileiro com maior prevalência desta infecção viral – 1,76%⁽⁵⁾⁽⁶⁾.

Manifestações urinárias ocorrem em virtualmente 100% dos pacientes com HAM/TSP^(7;8). Mas existe um percentual de indivíduos infectados pelo HTLV-1 que não preenchem os critérios para HAM/TSP e apresentam urgência miccional, incontinência, aumento da frequência urinária e noctúria na ausência de infecção urinária⁽⁸⁾.

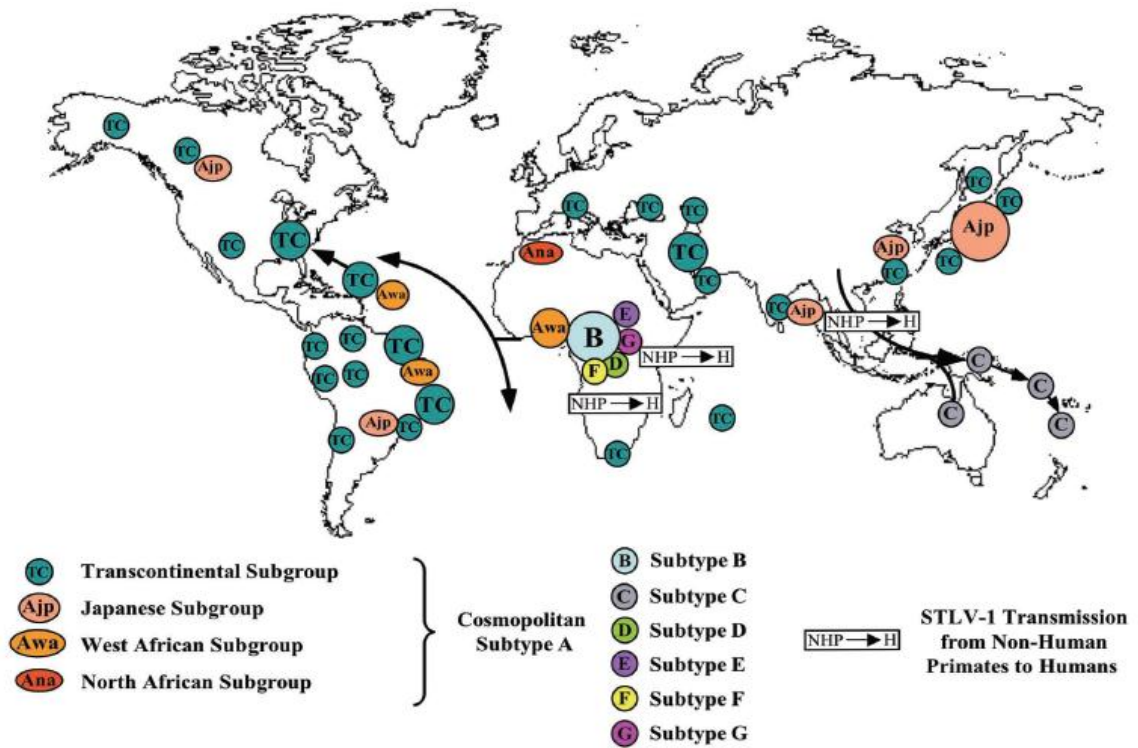


Figura 1: Mapa da distribuição geográfica dos subtipos de *htlv-1* (a-g) e as principais formas de disseminação pelo movimento das populações infectadas. Figura retirada do trabalho de Gessain e Cassar.

XI. REVISÃO DA LITERATURA

Virologia

O Human T cell Lymphotropic virus 1 é um retrovírus, pertencente à família retroviridae e subfamília oncovirinae, com genoma formado por dímero de subunidades idênticas de RNA, o que possibilita um alto índice de recombinação, com fácil reparo à eventuais danos ao material genético⁽⁹⁾. Além disso, o genoma do HTLV-1 apresenta como característica peculiar uma série de 1600 nucleotídeos situados na denominada região x, dando origem à duas proteínas reguladoras da expressão e da replicação (rex)^(2;10).

O vírus é transmitido pelas vias sexual ou sanguínea (compartilhamento de seringas, uso de material contaminado), durante transfusões de hemoderivados contaminados e durante o aleitamento materno^(11;12). Durante muito tempo o aleitamento materno foi considerado a principal via de transmissão do vírus⁽¹³⁾. A documentação mais recente de que a prevalência sorológica aumenta com a idade indica que outras formas de transmissão, como a sexual, constituem a principal via de transmissão do vírus⁽¹⁴⁾. O HTLV-1 infecta predominantemente linfócitos T CD4+, induzindo a produção de citocinas com padrão de resposta Th1 com secreção exagerada de fator de necrose tumoral alfa (TNF alfa) e gama Interferon (γ -IFN)⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Embora a mielopatia associada ao HTLV-1 ou paraparesia espástica tropical (HAM/TSP) e a leucemia de células T só ocorra em 5% dos infectados, uma grande percentagem dos indivíduos, anteriormente considerados portadores do vírus, apresentam uma variedade de manifestações clínicas como uveíte, síndrome seca, artropatia, doença periodontal, disfunção erétil e sintomas do trato urinário inferior como urgência miccional, polaciúria e noctúria que caracterizam a síndrome da bexiga hiperativa^(5;15;18-21).

Imunopatogênese da infecção pelo HTLV-1

Devido ao caráter inflamatório implicado nas manifestações clínicas associadas ao HTLV-1, fica evidente que o sistema imunológico desempenha um papel fundamental no desenvolvimento da HAM/TSP e de outras manifestações(22). Além disso, estudos recentes comprovam a relação entre o aumento da carga viral e o desenvolvimento de HAM/TSP(23), de disfunção erétil(24) e em pacientes com bexiga hiperativa, quando comparado à indivíduos portadores do vírus assintomáticos(24).

O HTLV-1 causa uma alteração no ambiente intracelular conduzindo à ativação espontânea do sistema imunológico pelas células infectadas. A proteína Tax é a responsável por esta ativação, por meio do fator de transcrição nuclear de células B ativadas(25). Produção espontânea de citocinas é vista em indivíduos assintomáticos e em pacientes com HAM/TSP porém, as células destes pacientes com HAM/TSP produzem altos níveis de γ -IFN, TNF- α , quimiocinas como CXCL-10 e CXCL-9. Embora observe-se um padrão de resposta Th1, células mononucleares de indivíduos assintomáticos são responsáveis pela produção de altos níveis de citocinas reguladoras, como interleucina 10 (IL-10). Tal fato surge como uma possível explicação para a manutenção de tais indivíduos neste status de assintomáticos(20). Os linfócitos T CD8+ (citotóxicos) estão também implicados na patogênese da doença, já que a infecção pelo HTLV-1 além de promover uma ativação crônica de tais células, principal responsável pela defesa contra o vírus, faz com que a haja um aumento da expressão do gene HBZ e, conseqüentemente, diminuição da Tax na superfície da célula infectada, reduzindo a possibilidade de defesa, mas mantendo a produção de citocinas pró inflamatórias. Tais citocinas atravessam a barreira hematoencefálica e provocam lesões na medula espinhal. A figura 2, ilustra bem este mecanismo de lesão neurológica(26).

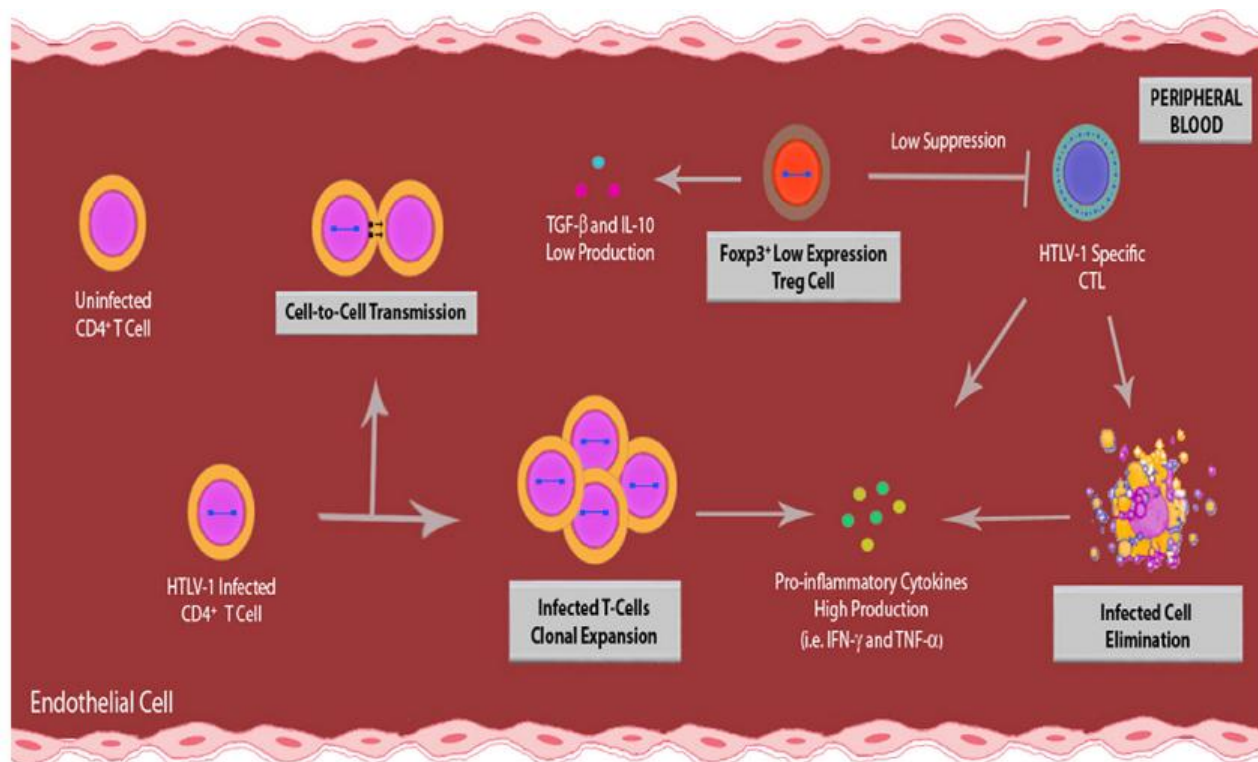


Figura 2: Patogênese da infecção pelo htlv-1. Figura retirada do trabalho de Fuzii e colaboradores.

Outro mecanismo de lesão que deve ser mencionado é o mecanismo em que o vírus afeta as células T regulatórias (Células T CD4+Foxp3⁺ ou células T-reg), modificando seu papel na regulação, fazendo com que haja uma sobreposição de citocinas citotóxicas que culminam também em lesão neurológica^(24;26). Quimiocinas responsáveis pela atração de células T para o sistema nervoso central como, CXCL-9 e CXCL-10, estão aumentadas no líquido de indivíduos assintomáticos infectados pelo HTLV-1 e este aumento é ainda mais pronunciado em indivíduos com HAM/TSP. A lesão neurológica provavelmente é a responsável pelo surgimento dos sintomas urológicos como aumento da frequência urinária, urgência miccional, urgeincontinência, disfunção esfinteriana, noctúria e disfunção erétil.

O papel da resposta imune e da presença do vírus na patogênese de outras doenças associadas com a infecção pelo HTLV-1 como a periodontite crônica tem sido documentado. Existe uma expressão exacerbada de citocinas em lesões periodontais de pacientes infectados pelo HTLV-1 quando comparado à pacientes com periodontite sem a infecção por este vírus⁽²⁶⁾. Em um estudo que avaliou o perfil da saúde bucal de portadores de HTLV-1, os resultados foram semelhantes: uma

saúde bucal mais deficiente em portadores de HTLV-1 em relação à não infectados, e uma relação direta entre a carga viral na saliva e as manifestações orais da infecção pelo HTLV-1⁽²⁴⁾. Não foram encontrados relatos na literatura do estudo da expressão do vírus do HTLV-1 na bexiga de pacientes portadores de manifestações vesicais associadas ao vírus.

Manifestações clínicas

Diversas são as manifestações clínicas relacionadas à infecção pelo HTLV-1; Caskey e colaboradores, avaliando 232 pacientes participantes de uma coorte alimentada por pacientes encaminhados de bancos de sangue (doadores voluntários), incluíram 125 pacientes que preencheram os critérios de inclusão e não preencheram os de exclusão. Destes, 115 pacientes participaram do estudo, em que parestesias nos membros superiores, fraqueza nos membros inferiores, artralgia, noctúria, sangramento gengival e disfunção erétil estiveram relacionados à infecção pelo HTLV-1⁽²²⁾.

Em um estudo de caso e controle com 71 pacientes recém diagnosticados como infectados pelo HTLV-1 (casos) e 71 pacientes controle, os indivíduos portadores de HTLV-1 relataram mais frequentemente queixas de diminuição da sensibilidade nas mãos e nos pés, alteração na marcha, noctúria, artralgia, fotofobia e fraqueza nos membros inferiores⁽²³⁾. Embora os achados de exame físico tenham se mostrado altamente prevalente em pacientes com HTLV-1 em avaliações subjetivas, esta diferença não foi comprovada estatisticamente quando foram realizados exames físicos objetivos⁽¹⁵⁾. Em um outro trabalho, embora os autores não tenham encontrado diferenças estatisticamente significativas nos achados do exame neurológico e reumatológico, encontraram alterações na cavidade oral como mucosa seca, periodontites e gengivite⁽⁸⁾.

Acometimento do trato geniturinário:

Diversos estudos têm confirmado o acometimento do trato geniturinário em indivíduos infectados pelo HTLV-1^(8;15;18), podendo ocorrer aumento da sensibilidade

vesical, bexiga hiperativa, bexiga arreflexa e disfunção erétil^(10;27). Além disso, o acometimento do trato geniturinário tem sido visto como um sinal precoce da HAM/TSP⁽¹⁸⁾. As manifestações urinárias mais frequentes são polaciúria, noctúria, urgência, com ou sem incontinência. Estas manifestações são também frequentes em pacientes com infecção do trato urinário inferior. Todavia, em um estudo realizado no sentido de determinar a prevalência da infecção urinária e a associação destes sintomas com infecção do trato urinário inferior em pacientes infectados pelo HTLV-1, foi demonstrado que na maioria dos casos estas manifestações não se relacionavam à infecção do trato urinário⁽²⁸⁾.

Em relações aos exames complementares, os pacientes portadores de disfunção miccional, incluindo aqui a bexiga hiperativa, tem indicação de realizar exames laboratoriais, incluindo avaliação da urina com exame sumário e urocultura. Exames de imagem como ultrassonografia (ou ecografia) são orientados para vigiar o acometimento do trato urinário superior, assim como também aferir o resíduo pós miccional⁽²⁹⁾. Exames mais invasivos como a uretrocistografia miccional também torna-se útil para avaliação da capacidade vesical, confirmar uma suspeita de divertículos e avaliar a presença de refluxo vesicoureteral⁽²⁹⁾. Onde a videurodinâmica está disponível, ela torna-se o exame padrão ouro no diagnóstico de dissinergia vesicoesfincteriana. O estudo urodinâmico tem sido utilizado para diagnosticar e monitorar as disfunções miccionais associadas ao HTLV-1⁽³⁰⁻³³⁾. Os achados do exame são similares nos mais variados estudos embora os estudos não tenham descrito dados de eletroneuromiografia e de videurodinâmica. Em um estudo que avaliou 48 pacientes, a cistometria esteve normal em apenas 15,38% dos pacientes portadores de mielopatia. Vinte e um pacientes (80,76%) apresentavam hiperatividade detrusora e 01 paciente (3,84%) apresentou hiporreflexia no estudo urodinâmico. Aproximadamente 35% dos pacientes apresentaram hiperatividade detrusora associada à dissinergia vesicoesfincteriana. Nos pacientes sem mielopatia instalada, 63,63% apresentaram exame cistométrico normal, cinco pacientes (22,72%) apresentaram hiperatividade detrusora e 3 pacientes (13,63%) apresentaram hiporreflexia. Dissinergia vesicoesfincteriana não foi avaliada nestes pacientes⁽³²⁾. Em um outro trabalho, os autores descreveram os achados urodinâmicos de 76 pacientes acompanhados em um estudo de coorte

composto por 324 pacientes. Dos pacientes submetidos à estudo urodinâmico, 63 (80,8%) tinham o exame anormal. Hiperatividade detrusora foi a alteração mais comum, encontrada em 52,4% dos indivíduos, seguida pela dissinergia vesicoesfincteriana (15 pacientes, 25,4%). A dissinergia vesicoesfincteriana foi mais frequente nos pacientes com mielopatia em relação aos considerados portadores assintomáticos⁽³³⁾. Em um outro estudo que avaliou a qualidade de vida de mulheres incontinentes com e sem HTLV-1, os autores documentaram que a hiperatividade detrusora foi o achado urodinâmico mais frequente em ambos os grupos, porém nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada entre eles⁽³¹⁾.

Curiosamente, enquanto os achados de hiperatividade detrusora no estudo urodinâmico de pacientes com bexiga hiperativa idiopática foram vistos em um único exame em apenas 50% dos pacientes, em pacientes infectados pelo HTLV-1 e portadores de bexiga hiperativa, a hiperatividade detrusora foi observada em mais de 90% dos pacientes com HAM/TSP e em aproximadamente 33% de pacientes que não preenchiam os critérios para HAM/TSP, mas que apresentavam queixas urinárias⁽³³⁾.

Bexiga hiperativa

De acordo com a International Continence Society (ICS), a bexiga hiperativa é definida pela presença de urgência para urinar, com ou sem incontinência e geralmente está associada à polaciúria e noctúria, na ausência de infecção urinária ou qualquer outra patologia óbvia⁽³⁴⁻³⁶⁾. A urgência consiste no súbito desejo para urinar e difícil de conter, decorrente geralmente de uma contração vesical involuntária, que pode vir associada a perdas urinárias, o que definiria a incontinência urinária associada à urgência. A hiperatividade detrusora (HD) caracterizada pela presença de contrações involuntárias na fase de enchimento vesical, é o achado urodinâmico mais frequentemente associado à bexiga hiperativa.

A fisiopatologia da bexiga hiperativa ainda não está completamente elucidada, de modo que o foco das pesquisas é baseado nas anormalidades das vias de sinalização aferente, investigando as possíveis causas para a urgência, e nos mecanismos implicados no surgimento da hiperatividade detrusora. A micção

consiste em um fenômeno complexo que envolve o cérebro, a ponte, a medula espinhal, as inervações aferentes sensoriais, somáticas e autonômicas periféricas, assim como componentes anatômicos do trato urinário inferior como a próstata e o assoalho pélvico. Alterações em qualquer destas estruturas podem contribuir para o surgimento de sintomas compatíveis com os da bexiga hiperativa⁽³⁷⁻³⁹⁾.

Hipóteses para explicação da hiperatividade detrusora

Embora se tenha a comprovação de que as contrações detrusoras são uma resposta ao estímulo colinérgico dos receptores muscarínicos localizados na bexiga, a fisiopatologia da bexiga hiperativa não foi totalmente elucidada⁽³⁷⁾. Duas teorias principais tentam explicar o surgimento das contrações involuntárias: a hipótese neurogênica e a miogênica. Na hipótese neurogênica postula-se que o surgimento da contração detrusora é generalizado, mediado pela excitação nervosa do músculo detrusor. Condições que afetam o córtex cerebral podem induzir o surgimento de contrações detrusoras involuntárias ao reduzir a inibição suprapontina; danos nas vias axonais medulares permitem a expressão de reflexos primitivos entre a bexiga e os centros medulares; e pode ocorrer uma reorganização da atividade sacral, com a emergência de novos reflexos, conduzidos pelas fibras C do neurônio aferente vesical^(37;40;41). A hipótese miogênica postula que uma denervação local da musculatura lisa vesical provoca aumento da probabilidade de excitação espontânea dentro da musculatura lisa e uma mais fácil transmissibilidade do estímulo entre os miócitos, estimulando a propagação de contrações coordenadas ou pequenas contrações⁽⁴⁰⁾.

Os estudos em pacientes portadores de hiperatividade detrusora associada à infecção pelo HTLV-1 ainda necessitam esclarecer porque pacientes com HAM/TSP apresentam um quadro clínico e urodinâmico mais exuberante em relação à pacientes infectados oligossintomáticos e assintomáticos, assim como não se conhece qual a teoria que melhor se adequaria à tais pacientes, já que não está documentado até o momento um sítio específico de lesão medular induzida pela infecção viral ou pela reação imunológica. Danos nos tratos motores e sensitivos da medula espinhal e ausência de lesão neuronal foram documentados em 10 pacientes que vieram à óbito em virtude de progressão da mielopatia⁽⁴²⁾.

Tratamento das manifestações urinárias em indivíduos infectados pelo HTLV-1

O tratamento inicial para a bexiga hiperativa baseia-se no uso de drogas anticolinérgicas, que diminuem a contratilidade detrusora, resultando em micções mais fisiológicas (com baixa pressão vesical) e na melhora da incontinência. Contudo, não é rara a ocorrência de reações adversas como obstipação, boca seca e visão turva, o que limita a dose e leva à interrupção do tratamento⁽⁴³⁾. Tais efeitos parecem ser mais proeminentes nos infectados por HTLV-1 que cursam com boca seca e também apresentam obstipação provavelmente secundária ao comprometimento neurológico. Castro et al, conduziram um estudo aberto, não controlado, em infectados pelo HTLV-1, em que avaliou o efeito do brometo de propantelina no controle da bexiga hiperativa associada ao HTLV-1. Foi observado uma resposta em aproximadamente 71% dos participantes do estudo, com significativa melhora na qualidade de vida⁽⁴⁴⁾. Costa DT e colaboradores, em um relato de caso, descreveram melhora da urgência, da incontinência e diminuição dos episódios de noctúria de uma paciente portadora de HTLV-1 submetida à terapia com Interferon beta-1a⁽⁴⁵⁾.

A terapia mais amplamente difundida para bexiga hiperativa é a anticolinérgica⁽⁴⁶⁾. Porém, é importante salientar⁽⁴⁶⁾ que, a despeito do tratamento farmacológico, os pacientes podem evoluir sem melhora do quadro, havendo aumento da intensidade da urgência, das perdas urinárias e evolução para dificuldade de esvaziamento secundário à hipocontratilidade/arreflexia vesical e subsequente necessidade da realização de cateterismo vesical intermitente. Tal medida visa impedir o surgimento de complicações como hidronefrose, pielonefrite e insuficiência renal. Antes do surgimento da terapia com a toxina botulínica, a opção terapêutica para os pacientes que se tornavam refratários ao tratamento conservador era a cirurgia de ampliação vesical com a associação de cateterismo intermitente limpo para melhora no esvaziamento vesical, seja pela via uretral, ou por meio de um conduto cateterizável como os descritos por Mitrofanoff ou Monti^(47;48). Embora apresente bons resultados a longo prazo, tal procedimento é de grande porte, mesmo quando realizado por vias minimamente invasivas^(49;50), e apresenta o inconveniente de ser irreversível, com potencial de complicações

urinárias, tais como cálculos, malignidade, infecção urinária, e também complicações intestinais, como deiscência de anastomose, fístulas e obstrução⁽⁵¹⁾.

A aplicação da toxina botulínica tipo A permite o bloqueio seletivo da liberação de acetilcolina das terminações nervosas. Inicialmente utilizada para tratamento de condições causadas por contrações focais da musculatura lisa, como acalásia, e desordens autonômicas parasimpáticas como hiperhidrose, em 2000, os resultados preliminares da aplicação intradetrusora da toxina botulínica em pacientes com história de trauma raquimedular foram relatados. Houve melhora da capacidade cistométrica máxima, aumento da complacência vesical e diminuição da pressão detrusora⁽⁵²⁾. Posteriormente postulou-se que com a inibição de receptores sensitivos periféricos poderia-se promover a dessensibilização central resultando em uma inibição profunda e duradoura dos mecanismos aferentes e eferentes responsáveis pela fisiopatologia da bexiga hiperativa .

Mais recentemente foi demonstrado em um ensaio clínico placebo controlado utilizando as doses de 200 e 300Ui, que a toxina onabotulínica é eficaz e segura em tratar pacientes portadores de bexiga hiperativa associado à lesão medular ou esclerose múltipla⁽⁵³⁾. Conseguiu-se uma redução no número de episódios de urgeincontinência, aumento na capacidade cistométrica máxima e redução na pressão detrusora. Os efeitos da medicação neste estudo chegaram a durar até 360 dias. Efeitos colaterais do tratamento ocorreram em 55,6% no grupo placebo, 69,2% no grupo toxina com dose de 200Ui e 76,4% no grupo que utilizou a toxina na dose de 300Ui. Infecção urinária (22,2; 27,5; 38,2%) foi o evento mais frequente, seguido de retenção urinária (3,3; 19,1 e 31,5%), respectivamente para os grupos placebo, toxina 200 Ui e toxina 300Ui. Adicionalmente outros efeitos adversos podem ocorrer como hematuria, disúria, fraqueza muscular, espasmos musculares, constipação, diarreia, pirogenia e artralgia⁽⁵³⁾. Os autores consideraram os efeitos passageiros e de grau leve.

A toxina botulínica foi avaliada em 45 pacientes com incontinência urinária em virtude de hiperatividade detrusora neurogênica secundária à trauma raquimedular. Embora os autores tenham relatado melhora dos parâmetros urodinâmicos em todos os indivíduos participantes, 11 pacientes permaneceram incontinentes e o

procedimento foi considerado mal sucedido. Destes pacientes, nove (40,9%) foram encaminhados para tratamento cirúrgico com ampliação vesical⁽⁵⁴⁾.

Embora existam estudos relatando bons resultados no tratamento da hiperatividade detrusora neurogênica refratária à anticolinérgico oral, a eficácia da medicação ainda não foi comprovada no tratamento da bexiga hiperativa idiopática refratária ao tratamento não invasivo e nem no grupo de pacientes com hiperatividade detrusora associada à infecção pelo HTLV-1.

Efeitos adversos da toxina botulínica

Diversos efeitos adversos em virtude da utilização da toxina botulínica foram descritos. Eles podem estar relacionados à aplicação ou ser secundário ao próprio efeito anticolinérgico. Hematúria, infecção urinária, dor em sítio de injeção e dor pélvica são os efeitos adversos relacionados à injeção mais comuns. Retenção urinária, aumento do resíduo pós miccional, fraqueza muscular, tanto de músculos adjacentes ou distantes (relacionados à difusão da droga), parestesia, hipoestesia, sensibilidade anormal, eritema e síncope⁽⁵³⁾.

O tratamento da hiperatividade detrusora refratária à anticolinérgicos com a toxina botulínica exige reaplicações em períodos variáveis o que representa um sério inconveniente de submeter os pacientes à intervenções anestésicas e cirúrgicas. Além disso, existe ainda um potencial de saturação dos receptores colinérgicos e a eficácia de injeções repetidas para reaplicações da medicação ainda carecem de confirmação. Em um estudo que teve como objetivo descrever os resultados à médio prazo e as taxas de descontinuação dos pacientes que adotaram as repetidas aplicações da toxina onabotulínica tipo A como estratégia de manejo da hiperatividade detrusora, foram avaliadas 207 aplicações do medicamento em 100 pacientes. Trinta e sete pacientes abandonaram o tratamento após as 2 primeiras aplicações. As principais razões para o abandono foram ineficácia do tratamento (13%) e problemas com o cateterismo intermitente (11%)⁽⁵⁵⁾.

Apesar de uma grande possibilidade de efeitos adversos poder ocorrer, a terapia com toxina botulínica pode proporcionar com uma única aplicação controle prolongado da hiperatividade e de maneira pouco invasiva. Os efeitos colaterais

parecem ser toleráveis e dose dependente, de modo que a dose atualmente padronizada e recomendada pelo fabricante torna esta modalidade de tratamento o mais recomendado para os casos refratários ao tratamento conservador⁽⁵⁶⁾.

XII. CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS

Pacientes

O ambulatório multidisciplinar de HTLV-1 do Serviço de Imunologia (SIM) do Com-HUPES foi criado em no ano 2000 no intuito de acompanhar indivíduos infectados pelo vírus. O diagnóstico da infecção é feito por meio do teste de ELISA (Cambridge, Birtex Corporation, Worcester, MA) e confirmado pelo Western Blot. Atualmente, o ambulatório acompanha 414 indivíduos infectados pelo HTLV-1 encaminhados do banco de sangue ou de outras clínicas do referido hospital. Os pacientes são avaliados a cada 06 meses por profissionais de saúde: médicos (urologista, neurologista, pneumologista, reumatologista e dermatologista) e paramédicos (enfermeira, psicólogo, fisioterapeuta e odontóloga).

Exames clínicos e laboratoriais são realizados, como parte do acompanhamento destes pacientes na coorte. Além disto, células mononucleares são também obtidas e é determinada a carga pró viral, assim como determinação de citocinas próinflamatórias TNF-alfa e IFN-gama em sobrenadante de culturas de células mononucleares não estimuladas.

Questionários que avaliam a presença de sintomas urinários (Overactive Bladder Symptom Score) e que avaliam a qualidade de vida (King's Health Questionnaire) são respondidos por todos os pacientes que comparecem ao ambulatório na data programada para a consulta. O diagnóstico de bexiga hiperativa foi realizado segundo as recomendações da International Continence society (ICS). Após o diagnóstico os pacientes são orientados à realizar um diário miccional de 3 dias, com orientação de começar às sextas-feiras e continuar durante o final de semana) e em seguida iniciar o tratamento com a adoção de medidas comportamentais e/ou anticolinérgico – oxibutinina 5mg até de 08/08 horas. Aqueles não apresentam resposta satisfatória são encaminhados para estudo urodinâmico e em avaliações subsequentes, o urologista assistente julga a necessidade de se aumentar a dose do anticolinérgico, de substituir a oxibutinina por uma uma droga

mais seletiva ou utilizar a oxibutinina também pela via intravesical. Aqueles que ainda não respondem à estas medidas passam à ter associados um antidepressivo tricíclico e um alfabloqueador. São considerados refratários os pacientes que não respondem ao tratamento clínico ou que apresentem qualquer outro motivo para descontinuação do tratamento (efeito colateral, impossibilidade de aquisição, hiperssensibilidade). Tais pacientes são encaminhados por meio de sorteio simples ou para tratamento fisioterápico ou aplicação da toxina botulínica. Aqueles pacientes que não responderam à fisioterapia foram diretamente encaminhados para a terapia invasiva com toxina botulínica .

Foram elegíveis ao estudo todos os pacientes portadores de hiperatividade detrusora secundária à infecção pelo HTLV-1 e considerados refratários ao tratamento não invasivo que concordam em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (Figura 3).

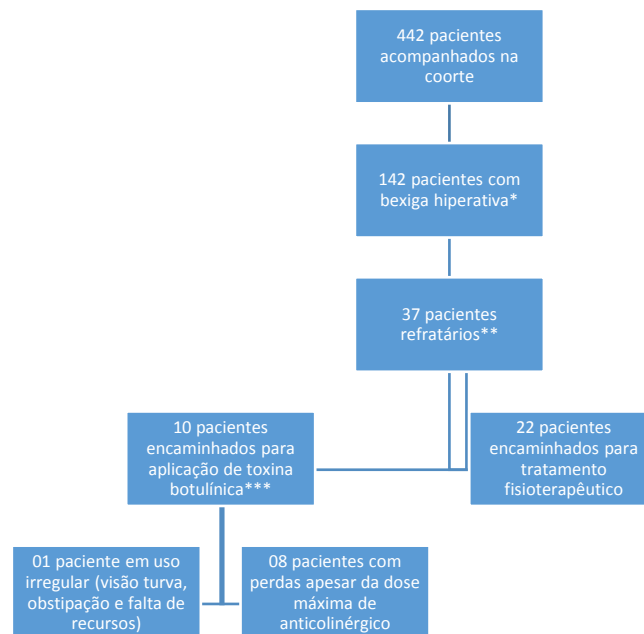


Figura 3: Organograma dos pacientes acompanhados no ambulatório especializado de HTLV-1 e encaminhados para terapia fisioterápica ou com toxina botulínica. *03 anos de acompanhamento ambulatorial. ** Todos os indivíduos haviam feito uso de pelo menos 02 drogas

*anticolinérgicas. Três pacientes faziam uso de anticolinérgicos pelas vias oral e intravesical. ***Três pacientes eram refratários à tratamento fisioterapêutico.*

Além do exame neurológico completo, os pacientes ainda são avaliados de acordo com duas escalas: Osame's Disability Score (OSAME) e o Expanded Disability Status Scale (EDSS). Pacientes são considerados como portadores de HAM/TSP se OSAME > 0 e EDSS > 2.

Tipo de estudo

Série de casos, com a participação de 09 pacientes infectados pelo HTLV-1 com bexiga hiperativa e refratários aos tratamentos ao tratamento anticolinérgico ou fisioterápico.

Bexiga Hiperativa associada a HTLV-1

Pacientes infectados pelo HTLV-1 com ou sem HAM/TSP que apresentam urgência com ou sem incontinência de acordo com os critérios da ICS. Polaciúria foi definida como mais de oito micções no decorrer do dia. Noctúria foi definida como mais de duas micções a noite. Urgência urinária foi definida segundo os critérios da ICS, consistindo em um forte desejo para urinar que é difícil de deter, associado ou não à presença de incontinência. Incontinência urinária foi definida como qualquer perda de urina⁽³⁶⁾.

Definição de Caso

Pacientes infectados pelo HTLV-1 portadores de bexiga hiperativa definida segundo os critérios da ICS e considerados refratários ao tratamento instituído com

anticolinérgicos por via oral e ou intravesical, assim como também ao tratamento fisioterapêutico.

Crítérios de Inclusão

Foram incluídos no estudo os pacientes infectados pelo HTLV-1 maiores de 18 anos de ambos os sexos, que apresentam sintomas de bexiga hiperativa associada ao HTLV-1, com diagnóstico urodinâmico de hiperatividade detrusora e urocultura negativa, refratários à terapia anticolinérgica ou fisioterapêutica (eletroestimulação endocavitária). A bexiga hiperativa foi definida segundo os critérios da ICS pela presença de urgência miccional com ou sem incontinência.

Crítérios de exclusão

Foram excluídos do trabalho os pacientes que não negativaram a urocultura até a data da avaliação pré anestésica, pacientes com trauma craniano, raquimedular ou de bacia, AVC, cirurgia pélvica ou urológica, assim como os usuários de cateteres urinários permanentes.

Desenho do estudo

Os paciente infectados pelo HTLV-1, acompanhados regularmente no ambulatório multidisciplinar, foram diagnosticados como portadores de bexiga hiperativa e considerados refratários se preenchessem um ou mais critérios acima. Seus dados demográficos e clínicos foram registrados e, baseado em tais registros, os pacientes foram identificados como refratários ao tratamento conservador ou fisioterápico e selecionados para aplicação intradetrusora da toxina botulínica. Os pacientes com história de infecção do trato urinário (ITU) de repetição, com dilatação do trato urinário superior, perda da complacência vesical e alterações cutâneas na região perineal em virtude das perdas urinárias foram priorizados.

Os pacientes receberam uma dose intravesical padronizada de 200Ui de toxina onabotulínica tipo A. Para aplicação, os pacientes foram anestesiados de acordo com a preferência da equipe de anestesia e posicionados em posição de

litotomia. Em seguida, a uretra foi lubrificada com lidocaína geléia e submetidos à cistoscopia para aplicação da toxina botulínica utilizando-se agulha de injeção cistoscópica (Williams, Handle Cook). A toxina botulínica foi diluída em 30mL de solução fisiológica e o volume de 01mL da solução foi aplicado supratrigonalmente em 30 pontos aleatórios da bexiga distando entre eles aproximadamente 01cm⁽⁵³⁾.

Avaliação da eficácia

A eficácia foi avaliada no dia 14, 07 dias após a retirada da sonda vesical de demora, no dia 30, 60, 120 e a partir de então a cada 06 meses. Foram aplicados os seguintes questionários para avaliação da eficácia: escore de sintomas de bexiga hiperativa (OABSS) e o King's health questionnaire⁽⁵⁷⁾. Foram aferidos o número de episódios de urgência, o número de episódios de noctúria e de perdas urinárias.

Análise estatística

Os escores de aferição dos sintomas de bexiga hiperativa (OABSS) dos pacientes foram avaliados antes e após o procedimento e seus dados comparados, avaliando tanto o resultado total, como individualmente o número de episódios de noctúria, a frequência urinária e os episódios de perdas urinárias. O mesmo ocorreu com os dados do questionário de aferição da qualidade de vida. Foi utilizado o teste pareado de Wilcoxon e considerado estatisticamente significativo quando o $p < 0.05$. Os testes estatísticos foram realizados no SPSS statistics 17.0.

XIII. RESULTADOS GERAIS

Foram acompanhados no ambulatório de HTLV-1 de abril de 2011 à junho de 2014 142 indivíduos infectados pelo HTLV-1 com disfunções miccionais associadas ao HTLV-1. Destes pacientes, dez foram selecionados de acordo com a gravidade da disfunção miccional, falta de resposta à drogas anticolinérgicas e risco de comprometimento do trato urinário superior para aplicação da toxina botulínica intradetrusora. Todos já haviam feito uso de pelo menos 02 drogas anticolinérgicas pela via oral em dose plena tolerada e, dos nove pacientes, 03 faziam uso de drogas anticolinérgicas por via oral e vesical e ainda assim apresentavam urgeincontinência. Em 01 paciente não foi possível a aplicação em virtude de doença pulmonar que impossibilitava a aplicação. A tabela 1 apresenta um resumo dos dados demográficos e clínicos dos pacientes submetidos ao tratamento com bexiga hiperativa. A média e desvio padrão (36) da idade dos pacientes foi de $61 \pm 15,3$ anos. O sexo feminino prevaleceu frente ao masculino (66,7% contra 33,3%) e a maioria dos pacientes (55,6%) tinham ensino fundamental, 33,3% tinham ensino médio e apenas 11,1% tinham ensino superior. Quanto ao estado civil, 44,4% eram solteiros, 33,3% eram casados e os demais pacientes não se enquadravam nestas categorias.

Todos os pacientes apresentaram bexiga hiperativa e 5 (55,6%) esvaziavam a bexiga por meio de cateterismo intermitente. História progressiva de ITU de repetição comprovada por urocultura foi diagnosticada em 5 (62,5%) dos 9 pacientes. Dois dos três pacientes do sexo masculino apresentam disfunção erétil e faziam uso de alguma medicação para obter ereção. A média e o desvio padrão de duração dos sintomas urinários foi $7 \pm 4,44$ anos. Seis (66,7%) dos 9 pacientes apresentavam mielopatia associada ao HTLV-1. A mediana e a variação do OSAME e EDSS foram respectivamente 5,5 (0-11) e 6 (1-7).

Após a aplicação da toxina botulínica, observou-se uma redução na mediana da frequência urinária, que passou de 10 (4-20) episódios para 4 (0-6) episódios, com $p=0,01$. Houve redução dos episódios de urgência em todos os pacientes. A

mediana passou de 5 (3-20) episódios para 0 (0-2), com $p = 0,007$. A redução no número de episódios de noctúria também foi expressiva, com redução da mediana de 6 (2-15) episódios para 1 (0-4), $p = 0,01$.

Tabela 1: *Dados demográficos dos pacientes com bexiga hiperativa refratária infectados pelo htlv-1 submetidos ao tratamento com toxina botulínica.*

Idade (média \pm DP)	61 \pm 15 anos
Gênero	67% feminino
Escolaridade	56% ensino fundamental
Mielopatia confirmada	67%
Duração da doença - anos (mediana e variação)	8 (1 - 14)
Tempo de início do tratamento – anos (mediana e variação)	6 (2 – 12)
Número de drogas utilizadas (mediana e variação)	02 (1 – 3)
Achados urodinâmicos	100% com hiperatividade 77% com déficit de contração 55% com arreflexia
Modo de esvaziamento vesical	55% com cateterismo intermitente
História de ITU	55% positiva
Cistoscopia	100% com trabeculações 67% com divertículos
Acompanhamento após a toxina botulínica – dias (mediana e variação)	112 (80 – 540)

Como houve melhora de todas as queixas urinárias, já era esperada que a redução no OABSS também ocorresse. A mediana do OABSS passou de 13 (12-15) para 1 (0-12) após a primeira avaliação, para 2 (0-14) e para 11 (0-13), com p estatisticamente significativo em todas as avaliações (0,007; 0,011; 0,042). Observou-se um aumento considerável do OABSS entre a segunda e a terceira avaliação, ocorrido em virtude do menor número de pacientes que compareceram à esta avaliação (05 pacientes) e recidiva das perdas em 3 deles, o que poderia representar uma resposta de curta duração. Porém, uma das pacientes que

apresentava o OABSS elevado não aderiu ao programa de cateterismo intermitente limpo e apresentava perdas por transbordamento continuamente, constatado no momento de realização de novo estudo urodinâmicos para reinvestigação. Após a sondagem, foi drenado 480mL de urina, traduzindo uma aceitável capacidade vesical. Ao questionar a paciente sobre a realização do cateterismo intermitente, a mesma confessou que não havia aderido ao programa. A tabela 2 apresenta resumidamente o impacto do tratamento no OABSS.

Tabela 2: Avaliação do impacto do tratamento no escore de sintomas de bexiga hiperativa (OABSS).

OABSS	N	Mediana (variação)	Valor de p^{\S}
Antes do tratamento	9	13 (12 - 15)	
30 dias após o tratamento	9	1 (0 - 12)	0,007
Aproximadamente 60 dias após o tratamento	8	2 (0 - 14)	0,011
Aproximadamente 90 dias após o tratamento	5	11 (0 - 13)	0,042

[§]Teste de Wilcoxon para amostras pareadas

Avaliação da qualidade de vida

Os nove domínios que compõem o King's Health Questionnaire foram comparados antes e após o procedimento. Em relação à percepção geral, a mediana de pontos (variação) previamente ao tratamento foi de 62,5 (0-100) e após o tratamento, a mediana foi de 25 (0-25). Embora não tenha sido demonstrada diferença estatisticamente significativa ($p = 0,056$), foi possível observar uma tendência à significância. O impacto da incontinência teve uma mediana prévia ao tratamento de 100 (0-100) e, após a aplicação da toxina onabotulínica tipo A, houve

uma redução para 16,66 (0-100), com $p = 0,042$, refletindo significativa melhora deste sintoma. No domínio de limitações das atividades diárias, também foi observada uma redução da mediana de 100 (33-100) para 8,33 (0-50), com $p = 0,018$, revelando que os pacientes sentiram-se mais aptos a desempenhar atividades domésticas antes privadas pela urgeincontinência, como lavar pratos, cozinhar, assistir à um filme e mesmo atividades para higiene pessoal como lavar as mãos e escovar os dentes. Os pacientes relatavam episódios de urgência ao realizar estas atividades e necessidade de retornar ao toalete. Em relação às limitações físicas, a mediana encontrada pré intervenção foi de 74,99 (0-100) para 0,00 (0-67), com $p = 0,027$, traduzindo importante melhora neste domínio, assim como ocorreu naquele que avaliou as limitações sociais. A diferença entre as avaliações mostrou-se estatisticamente significativa ($p = 0,27$) com a mediana partindo de 66,66 (11-100) para 0,00 (0-11). Houve também redução dos pontos com diferença estatisticamente significativa nos domínios que avaliaram as relações pessoais - de 100 (33-100) para 0,0000 (0), as emoções - de 94,44 (44-100) para 0,00(0-44); o impacto no sono - de 100 (44-100) para 16,63 (0-16); e nas medidas de gravidade - de 87,49 (50-100) para 0,0000 (0-33), com os respectivos valores de p iguais à 0,034, 0,012, 0,012 e 0,018. Tais dados encontram-se demonstrados na tabela 3.

Tabela 3: Avaliação do impacto do tratamento na qualidade de vida.

Domínio	Pré intervenção (mediana e variação)	Pós intervenção (mediana e variação)	Valor de p*
Percepção geral da saúde	62,5 (0 - 100)	25 (0 - 25)	0,05
Impacto da incontinência	100 (0 - 100)	16,7 (0 - 100)	0,04
Limitações das atividades diárias	100 (33 - 100)	8,33 (0 - 50)	0,02
Limitação física	75 (0 - 100)	0,0 (0 - 67)	0,02
Limitação social	66,7 (11 - 100)	0,0 (0 - 11)	0,02
Relacionamento pessoal	100 (33 - 100)	0,0 (0 - 0)	0,03
Emoções	94,4 (44 - 100)	0,0 (0 - 44)	0,01
Sono/energia	100 (44 - 100)	16,6 (0 - 16)	0,01
Medidas de gravidade	87,5 (50 - 100)	0,0 (0 - 33)	0,02

*Teste do sinal de Wilcoxon (Wilcoxon signed rank test).

Complicações do procedimento e dados do internamento

Com exceção de um paciente, a intervenção anestésica optada para a realização do procedimento foi a raquianestesia. Durante a cistoscopia foi possível observar que todos os pacientes apresentavam alteração da arquitetura vesical. Trabeculações foram observadas na cistoscopia de todos os pacientes e divertículos foram constatados em 05 dos nove pacientes. Como alguns pacientes apresentavam história de ITU de repetição e existe um projeto do grupo que busca analisar a expressão do vírus intravesical, foi realizada a uma biópsia com ressectoscópio, o que motivou a permanência da sonda no pós operatório por um tempo mais prolongado. A mediana do tempo de uso da sonda vesical de demora foi 5 dias, com variação de 1 à 7 dias. A mediana do tempo de internamento foi de 36 horas (24-72 horas). Vale a pena ressaltar que embora o tempo de internamento pareça prolongado, alguns pacientes necessitaram permanecer internados aguardando oportunidade cirúrgica, pois tiveram seu procedimento cancelado no dia que seria realizado. Dois pacientes apresentaram hematúria leve, sem necessidade de irrigação vesical. Nestes dois casos, a sonda vesical de demora foi mantida por

07 dias. Três pacientes apresentaram infecção urinária. Em dois destes pacientes foi demonstrado *E. coli* na urocultura e ambos foram tratados com ciprofloxacina por 03 dias, sem nenhuma necessidade de internamento. Na terceira paciente foi isolado *Klebsiella pneumoniae* produtora de betalactamase e com perfil de multirresistência. Esta paciente foi internada para reavaliação e foi constatado que tratava-se de bacteriúria, já que a mesma não apresentava febre, nem leucocitose e muito menos sintomas miccionais que justificassem o tratamento. Tratava-se da mesma paciente que não havia aderido ao cateterismo intermitente limpo. Ela foi novamente submetida ao treinamento na enfermaria e liberada 3 dias após o internamento. Os dados referentes aos achados intraoperatórios e das complicações foram resumidos na tabela 4.

Tabela 4: Resultados cirúrgicos da intervenção nos pacientes infectados pelo HTLV-1, portadores de bexiga hiperativa e submetidos à terapia com toxina onabotulínica tipo A intradetrusora.

Pacientes	Tempo de sonda vesical (dias)	Duração do internamento (horas)	Complicações intraoperatórias *	Complicações pós operatórias*
1	02	36	Não	Não
2	01	24	Não	Não
3	07	36	Não	ITU
4	05	72	Não	Não
5	01	24	Não	Não
6	07	72	Não	Não
7	01	36	Não	Não
8	07	36	Não	ITU Hematúria
9	06	24	Não	ITU Hematúria
Mediana (variação)	5 (1-7)	36 (24-72)		

*Reações adversas durante ou após o procedimento de aplicação da toxina botulínica.

XIV. DISCUSSÃO

Diversos autores descreveram o acometimento do trato geniturinário em pacientes infectados pelo HTLV-1. Inicialmente foi descrita a associação de sintomas urinários com a infecção pelo vírus⁽⁸⁾, posteriormente os achados urodinâmicos em pacientes com sintomas urinários⁽³³⁾, a história natural da disfunção miccional após a infecção pelo HTLV-1⁽⁵⁸⁾ e a associação entre disfunção erétil e os sintomas de bexiga hiperativa⁽²¹⁾.

O objetivo deste presente estudo foi determinar o efeito da toxina onabotulínica no controle dos sintomas do trato urinário inferior em pacientes infectados pelo HTLV-1 refratários ao tratamento conservador com anticolinérgicos e/ou ao tratamento fisioterapêutico. Foi demonstrado que a toxina onabotulínica foi capaz de controlar os sintomas do trato urinário inferior, avaliados subjetivamente e objetivamente, havendo uma redução significativa no escore de sintomas de bexiga hiperativa e uma melhora estatisticamente significativa em oito dos nove domínios do questionário que avalia a qualidade de vida (King's Health Questionnaire).

Em um relato dos resultados preliminares da utilização da toxina botulínica no tratamento da bexiga hiperativa em 10 pacientes com sequela de trauma raquimedular, cinco deles paraplégicos e outros 05 tetraplégicos, foi demonstrado aumento da capacidade vesical, assim como diminuição da pressão detrusora máxima. Posteriormente, a eficácia de injeções repetidas da toxina botulínica em pacientes portadores de bexiga neurogênica foi demonstrada⁽⁵²⁾ e, em um ensaio clínico duplo cego, randomizado, placebo controlado envolvendo pacientes neuropatas, foi demonstrada diminuição do OABSS em pacientes portadores de bexiga hiperativa do grupo de tratamento com toxina botulínica em relação ao grupo placebo⁽⁵³⁾. Embora o nosso estudo aborde unicamente pacientes com HTLV-1, do ponto de vista de controle dos sintomas urinários ele corrobora com os resultados dos estudos prévios a partir do momento que deixa demonstrado a eficácia da toxina botulínica no tratamento dos sintomas de bexiga hiperativa com poucos efeitos colaterais toleráveis.

Vale ressaltar, contudo, que a definição de refratariedade não é uniforme e muitos fatores estão envolvidos. Em um artigo foram revisados diversos estudos envolvendo tratamentos para bexiga hiperativa idiopática com o intuito de apresentar as diferentes definições do termo refratariedade. Os autores consideraram que, para definir o sucesso de um tratamento antimuscarínico, seria necessário levar em consideração a correta indicação, a eficácia, tolerância, qualidade de vida, custo, expectativas do paciente, acessibilidade à medicação e a qualidade do assistente⁽⁵⁹⁾. Eles concluíram que existe uma grande inconsistência na definição de bexiga hiperativa idiopática refratária. Consideraram que o sucesso ou falha do tratamento é dependente também da interação de diversos fatores e, embora um tratamento baseado em avaliações objetivas pareça ser bem sucedido para o médico, a percepção do paciente em relação à eficácia é essencial, sendo necessário promover uma melhora da qualidade de vida juntamente com a melhora dos sintomas⁽⁵⁹⁾. Em nosso trabalho, 08 dos 09 pacientes já haviam feito uso de pelo menos 02 drogas com a máxima dose tolerada e o único paciente que não usou mais de uma droga permaneceu mais de um ano sem nenhum tratamento por impossibilidade financeira de adquirir a medicação prescrita. Muitos pacientes infectados pelo HTLV 1 podem não tolerar o tratamento anticolinérgico em virtude de efeitos colaterais já esperados com o uso destas medicações. As reações adversas como boca e olhos secos, obstipação, visão turva e taquicardia parecem ficar mais pronunciados em pacientes infectados com o HTLV-1, que apresentam síndrome seca em decorrência à infecção pelo próprio vírus. Desta forma, alternativas ao tratamento anticolinérgico devem ser disponibilizadas para se promover uma maior aderência às condutas terapêuticas, às avaliações em estudos de coorte e diminuição do risco de lesão do trato urinário superior. Vale ressaltar que apenas um paciente desta série não apresenta alterações da arquitetura vesical e que a instituição do tratamento agressivo precocemente poderia evitar o surgimento de tais alterações. Desta forma, uma das grandes vantagens do tratamento com a toxina botulínica é a possibilidade de se promover excelente controle dos sintomas, por tempo prolongado, com uma única aplicação. Desde o início de seu uso para tratamento da bexiga hiperativa, no início da década passada, os estudos envolvendo esta droga tem se multiplicado, com resultados semelhantes sendo reproduzidos e com efeitos colaterais aceitáveis.

Em nossa série, observamos uma alta taxa de infecção do trato urinário (1/3 dos pacientes), fato que pode ser explicado tanto pelo quadro de ITU de repetição (disúria, urina com odor fétido e urocultura positiva) que alguns pacientes já apresentavam, quanto pela mudança do status miccional de incontinente para retencionista. A terapia neste caso, poderia despertar o comodismo e relutância em realizar o cateterismo intermitente limpo em pacientes que previamente dispndiam de energia para andar com dificuldade ao toalete e promover o esvaziamento vesical.

O escore de sintomas de bexiga hiperativa tem sido utilizado em diversos estudos para mensurar objetivamente os sintomas de bexiga hiperativa e também para uniformizar avaliações e resultados científicos. Embora existam diversos outros instrumentos de avaliação, a escolha do OABSS decorre do fato de questões nele incluídas já estarem incorporadas à prática dos urologistas da clínica e no questionário da coorte, o que torna viável em nossa instituição avaliações retrospectivas. Apesar de não ser validado para a língua portuguesa, ele já foi utilizado em estudos prévios em instituições de Portugal, com resultados semelhantes e com avaliação dos efeitos colaterais de 2 doses utilizadas (200 e 300Ui)⁽⁵³⁾. Neste trabalho a dose de 200Ui foi igualmente eficaz à de 300Ui, com menor possibilidade de efeito colateral, o que motivou a realização desta série com a dose de 200 unidades.

Em relação à qualidade de vida, embora pareça paradoxal que o domínio percepção geral da saúde não tenha apresentado significância estatística, é compreensível em virtude da subjetividade inerente à questão. Muitos pacientes que se apresentaram em cadeiras de rodas ou com a marcha severamente comprometida, com incontáveis perdas urinárias diurnas e noturnas, responderam que a saúde estava boa no pré operatório. Ao serem questionados durante as avaliações, uma das principais respostas foi que poderiam estar em uma condição de saúde pior, com uma doença maligna ou mesmo sem vida. Em todos os outros domínios foi demonstrada significância estatística, fato que traduz a satisfação do paciente com o tratamento e com a nova condição da saúde no que diz respeito ao comportamento vesical.

Apesar de ser um dos primeiros relatos na literatura envolvendo unicamente infectados pelo HTLV-1, esta série apresenta limitações. A principal delas é o

pequeno tempo de acompanhamento dos pacientes, o que ainda não permite a construção de uma curva de sobrevivência e que se determine a duração do efeito da toxina onabotulínica neste grupo de pacientes. Uma segunda limitação é o tamanho da amostra. Embora os dados mostrem diferenças estatisticamente significativas nas diferentes variáveis analisadas (teste não paramétrico de Wilcoxon para amostras pareadas), em um estudo envolvendo um número maior de indivíduos poderiam surgir efeitos colaterais não mencionados neste trabalho, complicações operatórias não ocorridas neste estudo, questionando de fato o aparente caráter inofensivo da intervenção. Uma limitação para um estudo deste tipo é o custo da medicação, ainda bastante elevado e não distribuído pelo sistema público de saúde. A ausência de estudo urodinâmicos na avaliação pós tratamento poderia representar uma limitação, porém, a justificativa para a sua não realização recai em um questionamento ético. Como justificar a realização de um exame invasivo e desconfortável ao paciente, já que não há dúvidas em relação à sua melhora clínica? No serviço em que os exames são realizados não há possibilidade de realização de estudo urodinâmicos pela técnica pouco invasiva, apenas com a passagem de 2 sondas uretrais e uma retal.

Baseado nestes dados, fica evidente que é necessário um ensaio clínico randomizado, placebo controlado, duplo cego envolvendo indivíduos portadores de bexiga hiperativa associada ao HTLV-1 para que se confirmem os achados encontrados neste estudo e assim se crie argumentos necessários para a implementação desta terapia como alternativa nos casos refratários no nosso sistema público de saúde.

XV. PERSPECTIVA DE ESTUDO

- 1 – Avaliação da história natural da disfunção miccional associada ao HTLV-1, correlacionando com os achados urodinâmicos.
- 2 – Ensaio clínico randomizado utilizando as diversas toxinas disponíveis no mercado.
- 4 – Estudo eletromiográfico de pacientes com disfunção sexual e miccional em pacientes com HTLV-1.
- 5 – Ensaio clínico com interferon beta no tratamento dos sintomas miccionais.

XVI. CONCLUSÕES

A toxina onabotulínica tipo A intradetrusora promoveu uma melhora dos sintomas de bexiga hiperativa com efeitos colaterais toleráveis, assim como também da qualidade de vidas em pacientes portadores de bexiga hiperativa associada ao HTLV-1.

XVII. SUMMARY

THE EFFECT OF ONABOTULINUMTOXIN A FOR TREATMENT OF HTLV-1 ASSOCIATED OVERACTIVE BLADDER THAT IS REFRACTORY TO ORAL ANTICHOLINERGIC AGENTS AND ELECTRICAL STIMULATION

Purpose: the Human T cell Lymphotropic virus 1 is the causal agent of HTLV-1 associated myelopathy or tropical spastic paraparesis. The urologic complaints associated with HTLV-1 infection are already described, including frequency, nocturia, incomplete voiding sensation, urgency with or without incontinence and also suprapubic pain. The main urodynamic findings are augmented or decreased bladder sensation, detrusor overactivity with or without urinary loss and, on the voiding phase, detrusor sphincter dyssynergy, low contractility or detrusor areflexia. Urinary incontinence due to overactive bladder worsen the quality of life and may risk the upper urinary tract. The objective of this study was evaluate the effect of intravesical botulinum toxin A in patients with HTLV-1 associated overactive bladder. **Method:** case series enrolling HTLV-1 infected patients with overactive bladder that is refractory to conservative management. Two hundred units were injected in the detrusor muscle by cystoscopy. The treatment was evaluated by overactive bladder symptoms score (OABSS) and the King's Health Questionnaire. **Results:** botulinum toxin A was administered in 09 patients. The median of the OABSS decreased from 13 to 1 after 30 days, to 2, after 60-90 days and 11, after 120-180 days ($p=0,007$; $0,011$; and $0,042$). Eight of nine domains of the King's Health Questionnaire improved with a significant difference. **Conclusion:** intradetrusor onabotulinum toxin type A improved the OABSS and the quality of life of patients with HTLV-1 associated overactive bladder. The side effects were well tolerated.

XVIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Nobre V, Guedes AC FAU - Martins ML, Martins ML FAU - Barbosa-Stancioli EF, Barbosa-Stancioli EF FAU - Serufo JC, Serufo JC FAU - Proietti FA, Proietti FA FAU - Ribas JG, et al. Dermatological findings in 3 generations of a family with a high prevalence of human T cell lymphotropic virus type 1 infection in Brazil.(1537-6591 (Electronic)).
- (2) Gallo RC. History of the discoveries of the first human retroviruses: HTLV-1 and HTLV-2. *Oncogene* 2005 Sep 5;24(39):5926-30.
- (3) Poiesz BJ, Ruscetti FW, Reitz MS, Kalyanaraman VS, Gallo RC. Isolation of a new type C retrovirus (HTLV) in primary uncultured cells of a patient with Sezary T-cell leukaemia. *Nature* 1981 Nov 19;294(5838):268-71.
- (4) Gessain A, Barin F, Vernant JC, Gout O, Maurs L, Calender A, et al. Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* 1985 Aug 24;2(8452):407-10.
- (5) Gessain A, Cassar O. Epidemiological Aspects and World Distribution of HTLV-1 Infection. *Front Microbiol* 2012;3:388.
- (6) Galvao-Castro B, Loures L, Rodrigues LG, Sereno A, Ferreira Junior OC, Franco LG, et al. Distribution of human T-lymphotropic virus type I among blood donors: a nationwide Brazilian study. *Transfusion* 1997 Feb;37(2):242-3.
- (7) Oliveira P, Castro NM, Carvalho EM. Urinary and sexual manifestations of patients infected by HTLV-I. *Clinics (Sao Paulo)* 2007 Apr;62(2):191-6.
- (8) Castro NM, Rodrigues W, Jr., Freitas DM, Muniz A, Oliveira P, Carvalho EM. Urinary symptoms associated with human T-cell lymphotropic virus type I infection: evidence of urinary manifestations in large group of HTLV-I carriers. *Urology* 2007 May;69(5):813-8.
- (9) Johnson JM, Harrod R, Franchini G. Molecular biology and pathogenesis of the human T-cell leukaemia/lymphotropic virus Type-1 (HTLV-1). *Int J Exp Pathol* 2001 Jun;82(3):135-47.
- (10) Guidelines for counseling persons infected with human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) and type II (HTLV-II). Centers for Disease Control and Prevention and the U.S.P.H.S. Working Group. *Ann Intern Med* 1993 Mar 15;118(6):448-54.
- (11) Bittencourt AL. Vertical transmission of HTLV-I/II: a review. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1998 Jul;40(4):245-51.
- (12) Romanelli LC, Caramelli P, Martins ML, Goncalves DU, Proietti FA, Ribas JG, et al. Incidence of human T cell lymphotropic virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in a long-term prospective cohort study of initially asymptomatic individuals in Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2013 Sep;29(9):1199-202.

- (13) Caskey MF, Morgan DJ, Porto AF, Giozza SP, Muniz AL, Orge GO, et al. Clinical manifestations associated with HTLV type I infection: a cross-sectional study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007 Mar;23(3):365-71.
- (14) Gaspar-Sobrinho FP, Souza-Machado A, Santos SB, Orge G, Lessa HA, Cruz AA, et al. Clinical and immunological features of patients with atopy and concomitant HTLV-1 infection. *Braz J Med Biol Res* 2010 Dec;43(12):1167-72.
- (15) Brant LJ, Cawley C, Davison KL, Taylor GP. Recruiting individuals into the HTLV cohort study in the United Kingdom: clinical findings and challenges in the first six years, 2003 to 2009. *Euro Surveill* 2011;16(46).
- (16) Champs AP, Passos VM, Barreto SM, Vaz LS, Ribas JG. [HTLV-1 associated myelopathy: clinical and epidemiological profile in a 10-year case series study]. *Rev Soc Bras Med Trop* 2010 Nov;43(6):668-72.
- (17) Santos SB, Oliveira P, Luna T, Souza A, Nascimento M, Siqueira I, et al. Immunological and viral features in patients with overactive bladder associated with human T-cell lymphotropic virus type 1 infection. *J Med Virol* 2012 Nov;84(11):1809-17.
- (18) Dourado I, Alcantara LC, Barreto ML, da Gloria TM, Galvao-Castro B. HTLV-I in the general population of Salvador, Brazil: a city with African ethnic and sociodemographic characteristics. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003 Dec 15;34(5):527-31.
- (19) Lins L, de Carvalho VJ, de Almeida Rego FF, Azevedo R, Kashima S, Gallazi VN, et al. Oral health profile in patients infected with HTLV-1: clinical findings, proviral load, and molecular analysis from HTLV-1 in saliva. *J Med Virol* 2012 Sep;84(9):1428-36.
- (20) Garlet GP, Giozza SP, Silveira EM, Claudino M, Santos SB, Avila-Campos MJ, et al. Association of human T lymphotropic virus 1 amplification of periodontitis severity with altered cytokine expression in response to a standard periodontopathogen infection. *Clin Infect Dis* 2010 Feb 1;50(3):e11-e18.
- (21) Oliveira P, Castro NM, Muniz AL, Tanajura D, Brandao JC, Porto AF, et al. Prevalence of erectile dysfunction in HTLV-1-infected patients and its association with overactive bladder. *Urology* 2010 May;75(5):1100-3.
- (22) Fuzii HT, da Silva Dias GA, de Barros RJ, Falcao LF, Quaresma JA. Immunopathogenesis of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *Life Sci* 2014 May 28;104(1-2):9-14.
- (23) Tannus M, Costa DT, Castro NM, Oliveira P, Carvalho N, Andrade R, et al. Immunologic response and proviral load in human T-lymphotropic virus type 1 infected individuals with erectile dysfunction. *Urology* 2013 Jun;81(6):1261-4.

- (24) Souza A, Tanajura D, Toledo-Cornell C, Santos S, Carvalho EM. Immunopathogenesis and neurological manifestations associated to HTLV-1 infection. *Rev Soc Bras Med Trop* 2012 Oct;45(5):545-52.
- (25) Poetker SK, Porto AF, Giozza SP, Muniz AL, Caskey MF, Carvalho EM, et al. Clinical manifestations in individuals with recent diagnosis of HTLV type I infection. *J Clin Virol* 2011 May;51(1):54-8.
- (26) Tannus M, Tanajura D, Sundberg MA, Oliveira P, Castro N, Santos AM. Detrusor Arreflexia as an End Stage of Neurogenic Bladder in HAM/TSP? *Case Rep Med* 2011;2011:289389.
- (27) Araujo AQ, Andrade-Filho AS, Castro-Costa CM, Menna-Barreto M, Almeida SM. HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in Brazil: a nationwide survey. HAM/TSP Brazilian Study Group. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998 Dec 15;19(5):536-41.
- (28) Abrams P, Cardozo LF, Wein A. Fourth international consultation on incontinence-research society 2013.(1520-6777 (Electronic)).
- (29) Engel JD, Palmer LS FAU, Cheng EY FAU, Kaplan WE. Surgical versus endoscopic correction of vesicoureteral reflux in children with neurogenic bladder dysfunction.(0022-5347 (Print)).
- (30) Nakamura T, Matsuo T, Fukuda T, Yamato S, Yamaguchi K, Kinoshita I, et al. Efficacy of proslutiamine treatment in patients with human T lymphotropic virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: results from an open-label clinical trial. *BMC Med* 2013;11:182.
- (31) Diniz MS, Feldner PC, Castro RA, Sartori MG, Girao MJ. Impact of HTLV-I in quality of life and urogynecologic parameters of women with urinary incontinence. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009 Dec;147(2):230-3.
- (32) Lima CL, Rabolini G, Menna-Barreto M, Dos Santos EB, Koff WJ. Urodynamic alterations in patients with HTLV-1 infection. *Int Braz J Urol* 2002 Sep;28(5):452-6.
- (33) Castro NM, Freitas DM, Rodrigues W, Jr., Muniz A, Oliveira P, Carvalho EM. Urodynamic features of the voiding dysfunction in HTLV-1 infected individuals. *Int Braz J Urol* 2007 Mar;33(2):238-44.
- (34) Nygaard I. Clinical practice. Idiopathic urgency urinary incontinence.(1533-4406 (Electronic)).
- (35) Abrams P, Cardozo LF, Fall MF, Griffiths DF, Rosier PF, Ulmsten UF, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society.(1527-9995 (Electronic)).

- (36) Abrams P, Artibani WF, Cardozo LF, Dmochowski RF, van Kerrebroeck PF, Sand P. Reviewing the ICS 2002 terminology report: the ongoing debate.(1520-6777 (Electronic)).
- (37) de Groat WC. A neurologic basis for the overactive bladder. *Urology* 1997 Dec;50(6A Suppl):36-52.
- (38) Abrams P, Andersson KE, Buccafusco JJ, Chapple C, de Groat WC, Fryer AD, et al. Muscarinic receptors: their distribution and function in body systems, and the implications for treating overactive bladder. *Br J Pharmacol* 2006 Jul;148(5):565-78.
- (39) Ouslander JG. Management of overactive bladder. *N Engl J Med* 2004 Feb 19;350(8):786-99.
- (40) Brading AF. A myogenic basis for the overactive bladder. *Urology* 1997 Dec;50(6A Suppl):57-67.
- (41) de Groat WC, Yoshimura N. Afferent nerve regulation of bladder function in health and disease.(0171-2004 (Print)).
- (42) Cartier RL, Vergara RCF, Valenzuela PM. [Immunohistochemistry of degenerative changes in the central nervous system in spastic paraparesis associated to human T lymphotropic virus I (HTLV-I)].(0034-9887 (Print)).
- (43) Abrams P, Cardozo L, Chapple C, Serdarevic D, Hargreaves K, Khullar V. Comparison of the efficacy, safety, and tolerability of propiverine and oxybutynin for the treatment of overactive bladder syndrome. *Int J Urol* 2006 Jun;13(6):692-8.
- (44) Castro NM, Freitas DM, Rodrigues W, Jr., Oliveira P, Muniz A, Carvalho Filho EM. Clinical efficacy of an anticholinergic agent in HAM/TSP patients with neurogenic bladder. *Einstein* 3[4], 251-254. 9-4-2005.

Ref Type: Generic

- (45) Costa DT, Sundberg M, Passos L, Muniz AL, Santos S. Interferon Beta-1a Improves Urinary Symptoms, Reduces Proviral Load, and Modifies the Immune Response in a Patient with HAM/TSP. *Case Rep Neurol Med* 2012;2012:958786.
- (46) Cardozo L. Systematic review of overactive bladder therapy in females. *Can Urol Assoc J* 2011 Oct;5(5 Suppl 2):S139-S142.
- (47) Castellan MA, Gosalbez R, Jr., Labbie AF, Monti PR. Clinical applications of the Monti procedure as a continent catheterizable stoma.(1527-9995 (Electronic)).
- (48) Mitrofanoff P. [Trans-appendicular continent cystostomy in the management of the neurogenic bladder].(0180-5738 (Print)).
- (49) Rey D, Oderda MF, El Helou E FAU - Robbiani J, Robbiani JF, Lopez LF, Piechaud PT. Feasibility of robotic double Yang-Monti ileal conduit with bladder augmentation: surgical technique.(1527-9995 (Electronic)).

- (50) Rey D, Helou E FAU - Oderda M, Oderda MF, Robbiani JF, Lopez LF, Piechaud PT, et al. Laparoscopic and robot-assisted continent urinary diversions (Mitrofanoff and Yang-Monti conduits) in a consecutive series of 15 adult patients: the Saint Augustin technique
Feasibility of robotic double Yang-Monti ileal conduit with bladder augmentation: surgical technique.(1464-410X (Electronic)).
- (51) Gurung PM, Attar KH FAU - Abdul-Rahman A, Abdul-Rahman AF, Morris TF, Hamid RF, Shah PJ. Long-term outcomes of augmentation ileocystoplasty in patients with spinal cord injury: a minimum of 10 years of follow-up.(1464-410X (Electronic)).
- (52) Schurch B, Stohrer MF, Kramer GF, Schmid DM FAU, Gaul GF, Hauri D. Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results.(0022-5347 (Print)).
- (53) Cruz F, Herschorn S FAU - Aliotta P, Aliotta PF, Brin MF, Thompson CF, Lam WF, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.(1873-7560 (Electronic)).
- (54) Gomes CM, Castro Filho JE FAU - Rejowski R, Rejowski RF FAU - Trigo-Rocha F, Trigo-Rocha FE FAU - Bruschini H, Bruschini HF, Barros Filho TE FAU - Srougi M, et al. Experience with different botulinum toxins for the treatment of refractory neurogenic detrusor overactivity.(1677-6119 (Electronic)).
- (55) Alvares RA, Silva JA FAU - Barboza A, Barboza AL FAU - Monteiro R, Monteiro RT. Botulinum toxin A in the treatment of spinal cord injury patients with refractory neurogenic detrusor overactivity.(1677-6119 (Electronic)).
- (56) Dowson C, Watkins J, Khan MS, Dasgupta P, Sahai A. Repeated botulinum toxin type A injections for refractory overactive bladder: medium-term outcomes, safety profile, and discontinuation rates. *Eur Urol* 2012 Apr;61(4):834-9.
- (57) Homma Y, Yoshida M, Seki N, Yokoyama O, Kakizaki H, Gotoh M, et al. Symptom assessment tool for overactive bladder syndrome--overactive bladder symptom score. *Urology* 2006 Aug;68(2):318-23.
- (58) Mori K, Noguchi MF, Matsuo MF, Nomata KF, Nakamura TF, Kanetake H. Natural course of voiding function in patients with human T-cell lymphotropic virus type 1-associated myelopathy.(0022-510X (Print)).
- (59) Phe V, de WS, Roupret M, Chartier-Kastler E. How to define a refractory idiopathic overactive bladder? *Neurourol Urodyn* 2013 Oct 24.



The use of botulinum toxin type A in the treatment of HTLV-1-associated overactive bladder refractory to conventional therapy

José Abraão Carneiro Neto^[1], Valéria Gusmão Bittencourt^[2], Cassius de Oliveira^[1],
 Rosana Andrade^[2] and Edgar Marcelino de Carvalho^[1,2]

[1]. Serviço de Imunologia, Hospital Universitário Prof. Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA. [2]. Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Doenças Tropicais, Ministério da Ciência e Tecnologia, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, Brasília, DF.

ABSTRACT

Urinary symptoms occur in 19% of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)-infected patients who do not fulfill criteria for HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) and in almost 100% of HAM/TSP patients. Few studies have evaluated therapies for overactive bladder (OAB) caused by HTLV-1 infection. This case report describes the effect of onabotulinum toxin A on the urinary manifestations of three patients with HAM/TSP and OAB symptoms. The patients were intravesically administered 200 units of Botox®. Their incontinence episodes improved, and their OAB symptoms scores (OABSS) reduced significantly. These data indicate that Botox® should be a treatment option for OAB associated with HTLV-1 infection.

Keywords: HTLV-1. Overactive bladder. Botox.

INTRODUCTION

Human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) predominantly infects T cells and leads to a variety of clinical manifestations, the most important of which are HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) and adult T-cell leukemia lymphoma (ATLL). HAM/TSP is characterized by back pain, leg weakness, hyperreflexia of the inferior limbs, Babinski sign, and difficulty in walking¹. Urinary symptoms occur in up to 100% of patients with HAM/TSP, and overactive bladder (OAB) is the main autonomic manifestation of HAM/TSP². The main findings of urodynamic studies in such patients are overactivity of the detrusor muscle followed by detrusor sphincter dyssynergia, but detrusor areflexia has been documented in a small percentage of cases³.

While HAM/TSP occurs in less than 5% of HTLV-1-infected subjects, OAB characterized by urgency and other urinary symptoms, such as nocturia and incontinence, occurs in up to 19% of HTLV-1-infected people who do not fulfill criteria for HAM/TSP². Moreover, the urinary symptoms of OAB may be the first manifestation of HAM/TSP⁴. Urinary

manifestations are important complaints of HTLV-1-infected patients that decrease their quality of life and ability to work^{5,6}. Some patients experience voiding dysfunction and underactivity of the detrusor or detrusor areflexia that requires intermittent self-catheterization⁶. The relationship between HTLV-1 infection and OAB is well documented. The expanded disability status scale (EDSS) has been used to evaluate the degree of neurologic dysfunction caused by HTLV-1, and a direct correlation between EDSS scores and urinary dysfunction has been revealed⁶. Moreover, pro-viral load and the production of pro-inflammatory cytokines that characterize HAM/TSP are also seen increased in patients with OAB without HAM/TSP⁶. These data suggest that OAB is a common urologic finding of HAM/TSP that may precedes full-blown HAM/TSP.

While the prevalence and relevance of urinary symptoms in cases of HTLV-1 infection are well documented, little research regarding treatment has been conducted. In our clinic, we have observed that only 50% of patients with HTLV-1-associated OAB exhibit improvements in symptoms upon treatment with propantheline bromide. Up to now, there's no study evaluating the effect of oxybutynin or another anticholinergic agent, much more selective for the bladder receptors, in these patients. A double-blind controlled study comparing propantheline bromide, placebo and oxybutynin in patients with overactive bladder without HTLV-1 did not reveal any significant difference between the group that received propantheline bromide and those that received placebo⁷. In another study, among 39 patients with HAM/TSP who had received pulse therapy with methylprednisolone, improvement in motor disability was observed in more than 60% of cases, but no improvements in bladder dysfunction were noted⁸.

Address to: Dr. José Abraão Carneiro Neto, Serviço de Imunologia/Complexo Hospitalar Universitário Prof. Edgard Santos/UFBA, R. Augusto Viana s/n, Canaã, 40150-010 Salvador, BA, Brazil.

Phone 55 71 3283-8114

e-mail: abraao.neto@gmail.com

Received 10 February 2014

Accepted 22 May 2014

Botulinum toxin A is a neuromuscular blocking agent that can promote weakness in the detrusor sphincter muscle and control symptoms of OAB, and has been used to treat idiopathic and neurogenic detrusor overactivity in patients with multiple sclerosis, spinal cord injury, and children with OAB due to myelomeningocele^{14,15}. In a double-blind clinical trial of multiple sclerosis patients, botulinum toxin A was not only more effective than placebo, but 60% of the patients who had received botulinum toxin A had no urinary loss for up to 12 weeks¹⁶.

The aim of these case reports was to describe the effect of botulinum toxin A on the urinary manifestations of three patients with HTLV-1-associated OAB.

CASE REPORT

Demographic, clinical, urodynamic and cystoscopic data from three patients prior to botulinum toxin A treatment are given in Table 1.

Diagnosis of HTLV-1 infection was based on the detection of antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay and confirmation by western blot. Moreover, all patients had HTLV-1 pro-viral loads detected in their peripheral blood mononuclear cells. All patients were female, and their ages ranged from 24 to 69 years. All patients had urinary complaints for a long period. Patient 1 had nocturia and urgency for 10 years. Five years after her illness had started, she developed HAM/TSP. Voiding symptoms worsened, the post-voiding residual volume rose, and clean intermittent catheterization was introduced. The other two patients were admitted to the clinic after having HAM/TSP for nine and 14 years, respectively. All patients had severe neurologic involvement with Osame scores (OMDS) greater than 5, and EDSS scores greater than 6. Detrusor overactivity was found in all three cases, and patients 1 and 3 also exhibited

areflexia in urodynamic studies (Figure 1). All three patients had previously been treated with oxybutynin at a concentration of 10 mg three times per day for at least two months with a poor response. Moreover, patients 1 and 3 had received oxybutynin by the intravesical administration route, which had failed to resolve symptoms in both cases.

This study was approved by the Ethical Committee of the Federal University of Bahia, and all patients signed an informed consent forms. The patients were asked to provide daily urinary reports before and after therapy, and were submitted to urodynamic examination prior to therapy. Additionally, each month after therapy, the patients completed a questionnaire about their urologic manifestations and neurologic complaints. Two hundred units of botulinum toxin A (Botox®, Allergan, Irvine, CA) were diluted in 30mL of physiologic solution, and one mL of the solution was administered intravesically by cystoscopy in 30 different sites in the bladder. Urinary manifestations (frequency, nocturia, urgency, and incontinence), OAB scores (OABSS), bladder functional capacity, post-voiding residual volume, and duration of the response (time until the request of another treatment or return to previous OABSS) before and after onabotulinumtoxin type A administration are shown in Table 2.

After therapy, outpatient visits were scheduled at one week, two weeks, one month, and every two months thereafter. Improvements were observed in the first week and plateaued at one month. The information presented refers to the last visit after therapy. The data obtained were similar to the observations made after the first month of therapy. The most significant change observed was the disappearance of incontinence in all patients. The quality of life of the patients was greatly improved. With the exception of nocturia, which did not change for patient 2, all other urinary manifestations either improved or disappeared. OABSS was also significantly reduced in all

TABLE 1 - Demographic and urologic findings from patients with HTLV-1-associated overactive bladder.

Demographic and urologic findings	Patient #1	Patient #2	Patient #3
Age	69	68	24
Gender	Female	Female	Female
Illness duration	10 years	09 years	14 years
OSAME/EDSS	6/7.5	6/6	5/6
Previous therapy	Oxybutynin, tolterodine, intravesical oxybutynin/clean intermittent self-catheterization	Oxybutynin	Oxybutynin/clean intermittent self-catheterization
Urodynamic findings	Cystometric phase: detrusor hyperactivity Voiding phase: areflexia	Cystometric phase: detrusor hyperactivity Voiding phase: underactivity	Cystometric phase: hyperactivity
Cystoscopy	Bladder trabeculation and diverticulum	Bladder without abnormalities - normal cystoscopy	Bladder trabeculation and diverticulum

HTLV-1: human T-cell lymphotropic virus types 1; OSAME/EDSS: Osame score/expanded disability status scale.

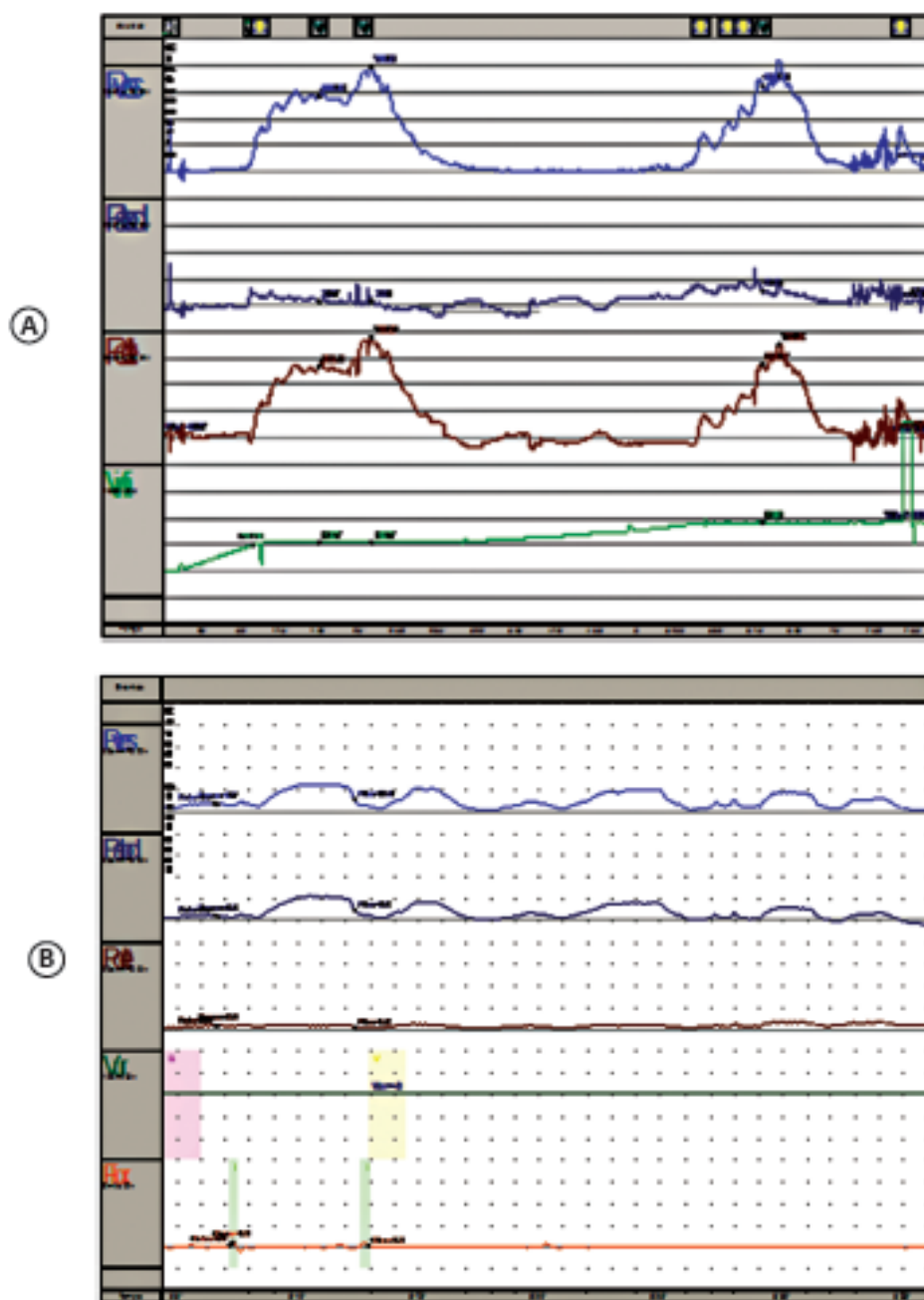


FIGURE 1 - Urodynamic study of patient 3: Detrusor sphincter hyperactivity on cystometry and detrusor sphincter areflexia in the voiding phase. A) Cystometry: Cystometry phase of the urodynamic study showing 2 detrusor sphincter involuntary contractions characterizing the overactive bladder; B) Pressure/flow phase (voiding): Voiding phase of the urodynamic study showing no voluntary detrusor sphincter contraction.

TABLE 2 - Urologic manifestations before and after therapy with botulinum toxin.

	Patient #1		Patient #2		Patient #3	
	Before	after (3 months)	before	after (5 months)	Before	after (2 months)
Frequency	> 15	3	10	5	15	3
Nocturia	> 5	0	4	4	7	2
Urgency	> 4	0	5	1	10	4
Incontinency	Numerous	0	5	2	10	0
OABSS	15	0	14	10	15	6
Bladder functional capacity (mL)	Not assessed	330	296	365	107	410
Post void residual volume (mL)	Not assessed	Not assessed	296	60	32	410
Bladder emptying profile	Clean intermittent catheterization	Clean intermittent catheterization	Spontaneous voiding	Spontaneous voiding	Clean intermittent catheterization	Clean intermittent catheterization
Duration of the response (days)	90	376	154			

OABSS: overactive bladder symptom score.

patients. Prior to treatment, patient 3 used to have urinary loss of the entire urine volume of the bladder, suggesting a voiding pattern dependent on involuntary detrusor contraction. After the injection of botulinum toxin A, the bladder could retain a physiologic amount of urine.

DISCUSSION

Urinary complaints that are mainly due to OAB are highly relevant manifestations in HTLV-1 infection. In the present study, we showed that application of intravesical botulinum toxin A at a dose of 200 units significantly improved the urinary manifestations of three patients with symptoms of OAB. The objective of treating OAB is to reduce episodes of urinary loss and preserve upper urinary tract function by reducing the intravesical pressure. Several treatments for OAB have been administered via oral and intravesical routes, but have not resulted in long-term clinical improvement. Botulinum toxin A has been studied as a potential treatment for OAB, and although the sample size in the present study was somewhat limited, we could confirm these previous reports in the literature¹¹ and demonstrate that botulinum toxin A could be a treatment choice for patients with HTLV-1-associated OAB that is refractory to conservative management.

The major indication of botulinum toxin A is for autonomic disorders such as muscle spasms. In such cases, patients usually need to use the drug every three months¹². Therefore, we do not expect that a single application of botulinum toxin A will resolve for long-term urinary disorders related to HTLV-1 infection. However, the disappearance of some urinary symptoms and the significant improvement in OABSS scores that were maintained for up to five months provide support for future studies with a larger number of HTLV-1-infected patients.

In conclusion, onabotulinum toxin A was effective in controlling OAB symptoms for a significant duration with minimum side effects. Studies including a greater number of patients and longer follow-up periods should be performed to confirm these findings.

ACKNOWLEDGMENTS

We acknowledge Cristiano Franco for his help in the preparation of this manuscript.

FINANCIAL SUPPORT

Brazilian National Research Council (*Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico* - CNPq).

REFERENCES

- Silva MT, Coutinho F, Leite AC, Ilamb RC, Araújo A, Andrade-Sampa MJ. Isolated bladder dysfunction in human T lymphotropic virus type 1 infection. *Clin Infect Dis* 2009; 48:34-36.
- Oliveira F, Castro NM, Carvalho EM. Urinary and sexual manifestations of patients infected by HTLV-1. *Chirics* 2007; 62:191-196.
- Castro NM, Freitas DM, Rodrigues Jr W, Mariz A, Oliveira F, Carvalho EM. Urodynamic features of the voiding dysfunction in HTLV-1 infected individuals. *Int Braz J Urol* 2007; 33:238-244.
- Oliveira F, Castro NM, Mariz AL, Taniguchi D, Brandão JC, Porto AF, et al. Prevalence of erectile dysfunction in HTLV-1-infected patients and its association with overactive bladder. *Urology* 2010; 75:1100-1103.
- Castro NM, Rodrigues Jr W, Freitas DM, Mariz A, Oliveira F, Carvalho EM. Urinary symptoms associated with human T-cell lymphotropic virus type 1 infection: evidence of urinary manifestations in large group of HTLV-1 carriers. *Urology* 2007; 69:813-818.
- Dirix MS, Feldner PC, Castro RA, Sartori MG, Girao MJ. Impact of HTLV-1 in quality of life and urogynecologic parameters of women

- with urinary incontinence. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 147:230-233.
7. Santos SB, Porto AF, Muniz AL, Jesus AR, Magalhães E, Melo A, et al. Exacerbated inflammatory cellular immune response characteristics of HAM/TSP is observed in a large proportion of HTLV-I asymptomatic carriers. *BMC Infect Dis* 2004;4:7.
 8. Costa DT, Santos AL, Castro NM, Siqueira JC, Carvalho Filho EM, Glesby MJ. Neurological symptoms and signs in HTLV-I patients with overactive bladder syndrome. *Asq Neuropsiquiatr* 2012; 70: 252-256.
 9. ThaoFF JW, Burke B, Elmer A, Faber P, Goster P, Harnappel J, et al. Randomized, double-blind, multicenter trial on treatment of frequency, urgency and incontinence related to detrusor hyperactivity: oxybutynin versus propafenone versus placebo. *J Urol* 1991; 145:813-816.
 10. Croda MG, Oliveira AC, Vergara MP, Bonasser F, Smid J, Duarte AJ, et al. Corticosteroid therapy in TSP/HAM patients: the results from a 10 years open cohort. *J Neurol Sci* 2006; 269(1-2):133-137.
 11. Cruz F, Herschorn S, Aliotta F, Brin M, Thompson C, Lam W, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2011; 60:742-750.
 12. Drenth R, Tack P, Adib Saberi F. Botulinum toxin therapy of cervical dystonia comparing onabotulinumtoxinA (Botox) and incobotulinumtoxinA (Xeomin). *J Neurol Transm* 2013; 121:29-31.

XX. ANEXOS

Anexo I: Escore de sintomas da bexiga hiperativa (OABSS)

Questão	Resposta	Escore
Q1. Quantas vezes você geralmente urina do momento em que acorda até a hora de dormir?	≤ 7	0
	8-14	1
	≥ 15	2
Q2. Quantas vezes geralmente você acorda à noite para urinar do momento em que vai dormir até o amanhecer?	0	0
	1	1
	2	2
	≥ 3	3
Q3. Quantas vezes você sente um súbito desejo para urinar, que é difícil de segurar?	Nenhuma	0
	<01/semana	1
	≥ 01 /semana	2
	Cerca de 01/dia	3
	2-4 vezes/dia	4
	≥ 5 /dia	5
Q4. Quantas vezes você perde urina por não conseguir conter o súbito desejo em urinar?	Nenhuma	0
	<01/semana	1
	≥ 01 /semana	2
	Cerca de 01/dia	3
	2-4 vezes/dia	4
	≥ 5 /dia	5

Os pacientes são orientados para circular o escore que melhor se aplica à sua condição urinária na última semana; o escore geral é a soma dos pontos nas quatro questões.

Anexo III: Questionário de qualidade de vida – King’s Health Questionnaire

King’s Health Questionnaire adaptado para Português (Europeu)

Percepção Geral de Saúde	Muito Bom	Bom	Regular	Mau	Muito Mau
1. Como descreveria o seu actual estado de saúde?					

Impacto da Incontinência	Nada	Um Pouco	Moderadamente	Muito
2. De que modo o seu problema de bexiga afecta a sua vida?				

A seguir, estão enumeradas algumas actividades diárias que podem ser afectadas pelo seu problema de bexiga. De que forma o seu problema de bexiga a afecta? Responda, por favor, cada questão escolhendo a resposta que melhor se aplica a si.

Limitações de Actividades Diárias	Nada	Um Pouco	Moderadamente	Muito
3a. De que maneira o seu problema de bexiga afecta as suas tarefas domésticas, como limpar a casa, fazer compras, etc?				
3b. De que modo o seu problema de bexiga afecta o seu trabalho ou suas actividades diárias fora de casa?				

Limitações Físicas	Nada	Um Pouco	Moderadamente	Muito
4a. O seu problema de bexiga afecta as suas actividades físicas, tais como andar, correr, praticar desporto(s), fazer ginástica, etc?				
4b. O seu problema de bexiga afecta as suas viagens?				

Limitações Sociais	Nada	Um Pouco	Moderadamente	Muito
4c. O seu problema de bexiga limita a sua vida social?				
4d. O seu problema de bexiga limita os contactos estabelecidos com os seus amigos?				

Relações Pessoais	Não Aplicável	Nada	Um Pouco	Moderadamente	Muito
5a. O seu problema de bexiga afecta o relacionamento com o/a seu/sua parceiro/a?					
5b. O seu problema de bexiga afecta a sua vida sexual?					
5c. O seu problema de bexiga afecta a sua vida familiar?					

Emoções	Nada	Um Pouco	Moderadamente	Muito
6a. O seu problema de bexiga faz com que se sinta deprimida?				

6b. O seu problema de bexiga faz com que se sinta ansiosa ou nervosa?				
6c. O seu problema de bexiga faz com que se sinta mal consigo mesma?				

Sono e Disposição	Nunca	Às vezes	Frequentemente	Sempre
7a. O seu problema de bexiga afecta o seu sono?				
7b. Sente-se esgotada ou cansada?				

Faz alguma das seguintes coisas? Se faz, com que frequência?

Medidas de Gravidade	Nunca	Às vezes	Frequentemente	Sempre
8a. Usa forros ou pensos para se manter seca?				
8b. Toma cuidado com a quantidade de líquidos que bebe?				
8c. Troca a sua roupa interior quando está molhada?				
8d. Preocupa-se com a possibilidade de cheirar a urina?				
8e. Fica envergonhada por causa do seu problema de bexiga?				

XXI. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora exista um número crescente de pesquisas visando descrever as manifestações clínicas inerentes à infecção pelo HTLV-1, principalmente aquelas que acometem o trato genitourinário, poucos estudos tem focado nas estratégias terapêuticas. O quadro clínico dos pacientes muitas vezes são complexos, necessita de múltiplas abordagens e acompanhamento multidisciplinar. Neste estudo, parte da lacuna de conhecimento a cerca do melhor tratamento para a bexiga hiperativa associada ao HTLV-1 foi preenchida, ficando porém um amplo espaço a ser estudado visando a melhora dos sintomas e da qualidade de vida destes pacientes. Este estudo torna-se importante por relatar melhora da qualidade de vida e controle dos sintomas de modo pouco invasivo, o que não era possível previamente sem uma cirurgia de grande porte e com potencial de graves complicações.