

Toxina Botulínica: Aplicações Terapêuticas na Criança com Disfunções Miccionais

Miguel Silva-Ramos¹

RESUMO

Introdução e objectivo da revisão: Classicamente o tratamento das disfunções vesico-uretrais em crianças baseia-se nos antimuscarínicos, alfa-bloqueantes e no cateterismo vesical intermitente. Quando esta terapêutica falha, ou por pouca eficácia ou por efeitos adversos, é necessário recorrer a cirurgias agressivas como a enterocistoplastia de aumento. As injeções de toxina botulínica (TXB) no detrusor e no esfíncter foram recentemente introduzidas no tratamento destes casos refractários ao tratamento conservador. Realizamos uma revisão da literatura focada no tratamento da disfunção vesico-uretral com TXB na criança

Observações: Encontramos apenas 14 artigos publicados sobre o uso de TXB especificamente na disfunção vesico-uretral pediátrica. Sendo estes referentes a 10 diferentes séries de pacientes. Sete séries incluíam apenas doentes com disfunção neurogénica e apenas dois contemplavam a aplicação de toxina no esfíncter. A aplicação de TXB no detrusor aumentou significativamente a capacidade vesical e diminuiu a pressão máxima do detrusor na grande maioria dos doentes, tornando-os continentes. A injeção de TXB no esfíncter diminuiu significativamente o resíduo pós-miccional, a pressão do detrusor que provoca perdas e aumentou o fluxo urinário, embora seja por vezes necessário injeções mensais até atingir o resultado pretendido.

Conclusões: A TXB parece ser uma boa alternativa ao tratamento cirúrgico da hiperactividade do detrusor

na população pediátrica. O uso de TXB no esfíncter em doentes com disfunção miccional parece promissor, no entanto mais estudos são necessários para avaliar qual o melhor método de administração, dose e a sua eficácia a longo prazo.

Nascer e Crescer 2007; 16(3): 184-185

INTRODUÇÃO

A toxina botulínica A (TXB-A) é uma neurotoxina potente que bloqueia a libertação de neurotransmissores nos terminais nervosos colinérgicos, nomeadamente da acetilcolina, a qual é responsável pela contracção muscular. A injeção intramuscular de TXB-A bloqueia a junção neuromuscular no sítio da injeção até novos terminais sinápticos se desenvolverem. Inicialmente usada no tratamento de hiperactividade muscular estriada, existe actualmente evidência da sua eficácia ao nível do musculo liso e que os seus efeitos parecem ser mais longos.

Em Urologia a TXB tem sido usada em adultos para tratamento da hiperactividade do detrusor neurogénica e idiopática, na dissinergia vesicoesfincteriana, na hiperplasia benigna da próstata, e mais recentemente na cistite intersticial e na prostatite crónica tipo III.

A primeira criança a receber TXB-A por uma patologia neuro-urológica foi uma menina de 7 anos com dilatação uretral associada a micção disfuncional⁽¹⁾. Desde então a aplicação de TXB em crianças tem-se centrado no tratamento da hiperactividade do detrusor neurogénica e só mais recentemente no tratamento da hiperactividade não neurogénica e da micção disfuncional.

TOXINA BOTULÍNICA NO TRATAMENTO DA HIPERACTIVIDADE DO DETRUSOR NEUROGÉNICA

Crianças com bexiga neurogénica são classicamente tratadas com anticolinérgicos e cateterização vesical intermitente várias vezes por dia. Para além dos efeitos adversos associados a esta terapêutica ela é muitas vezes ineficaz, não evitando episódios de incontinência e sobretudo colocando as crianças em risco de grandes pressões intravesicais, refluxo vesicoureteral e de lesão da função renal. A TXB tem sido usada com o objectivo de controlar a hiperactividade do detrusor nestes casos.

Schulte-Baukloh e colaboradores⁽²⁾ injectaram 20 crianças com hiperactividade do detrusor neurogénica, a maioria com mielomeningocele, com 12U/kg de Botox (Allergan Inc, Irvine, Califórnia). O seguimento urodinâmico 2 a 4 semanas após o tratamento revelou um aumento significativo da capacidade vesical e diminuição da pressão máxima do detrusor. Estudos mais recentes^(3,4,5) confirmam estes resultados mostrando também uma redução muito significativa de incontinência e de refluxo vesicoureteral. O efeito clínico da toxina durou entre 6 e 12 meses e manteve-se após injeções repetidas^(6,7). De notar que cerca de 90% dos doentes apresentam resposta à terapêutica, no entanto doentes com baixa acomodação vesical e com deficit esfíncteriano apresentam melhorias sintomáticas ligeiras.

TOXINA BOTULÍNICA NO TRATAMENTO DA HIPERACTIVIDADE DO DETRUSOR NÃO NEUROGÉNICA

O termo disfunção vesical não neurogénica baseia-se unicamente no facto de não ser possível identificar lesão neurológica que explique a disfunção miccio-

¹ Serviço de Urologia, HGSA

nal em causa. É portanto possível que muitas vezes exista uma causa neurológica mas que a lesão neuroanatomica não é identificável. Isto significa que as diferenças entre hiperactividade neurogénica e não-neurogénica, não sejam muito claras e que o seu tratamento seja semelhante.

Recentemente Hoebeke e col⁽⁸⁾, publicou a primeira série de crianças com hiperactividade do detrusor sem causa neurológica identificável e sem micção disfuncional tratadas com 100U de Botox®. Oito raparigas e 7 rapazes com idades compreendidas entre 8 e 14 anos, concluíram o estudo. Nove apresentaram resposta completa, 3 apresentaram melhoria e 3 ficaram na mesma. Todos os doentes conseguiram urinar voluntariamente após o tratamento, embora uma menina apresentasse volumes residuais significativos.

TOXINA BOTULINICA NO TRATAMENTO DA MICÇÃO DISFUNCIONAL

A micção disfuncional em crianças anatomicamente e neurologicamente normais, é caracterizada pelo relaxamento incompleto ou hiperactividade dos músculos do pavimento pélvico ou do esfíncter externo durante a micção. É causa de incontinência, dificuldade em urinar, infecções, residuo pós-miccional e deterioração do aparelho urinário alto. O tratamento baseia-se em bloqueadores alfa-adrenergicos, fisioterapia, psicoterapia e cateterismos intermitentes. Recentemente 2 estudos avaliaram a injeção de 50 a 100U de Botox® no esfíncter e musculatura do pavimento pélvico por via endoscópica⁽⁹⁾ e transperineal⁽¹⁰⁾ neste grupo de pacientes. Oitenta e cinco a 90% dos pacientes mostraram melhoria clínica e urodinâmica com diminuição do residuo pós-miccional, da pressão de detrusor durante a micção e aumento do fluxo máximo. O efeito manteve-se até cerca de 6 meses após a injeção.

REACÇÕES ADVERSAS

Os efeitos adversos causados pela injeção de TXB, estão associados a sua

difusão para fora do local de administração. Estes são a fadiga muscular generalizada, disfagia, aspiração, diplopia e visão turva. Assim esta terapêutica está contra-indicada em doentes com insuficiência respiratória ou distúrbios da transmissão neuromuscular como doentes com miastenia gravis ou tratados com aminoglicosídeos. Não estão habitualmente descritos estes efeitos adversos nos estudos sobre o uso de TXB nas disfunções vesicais⁽¹¹⁾.

O bloqueio da placa neuromuscular no detrusor, pode obviamente causar retenção urinária. Embora isto não seja habitualmente um problema em doentes com disfunção neurogénica que fazem cateterismos intermitentes pode sê-lo em doentes capazes de contrair voluntariamente o detrusor. Assim nestes doentes usamos cerca de metade da dose, com o objectivo de conseguir inibir a hiperactividade sem interferir na contracção voluntária.

CONCLUSÕES

A eficácia terapêutica da TXB-A nas disfunções vesicais está bem documentada, embora careça de ensaios clínicos controlados, randomizados para melhor quantificar a essa eficácia. Nas crianças o uso de TXB tem tendência a expandir-se à semelhança do que acontece nos adultos. Contudo é importante não esquecer que a hiperactividade do detrusor é uma patologia dinâmica na criança, ao contrário do que acontece nos adultos, e isto deve ser levado em conta quando decidimos por esta terapêutica.

Nascer e Crescer 2007; 16(3): 184-185

BIBLIOGRAFIA

1. Steinhardt GF, Naseer s anf Cruz AO: Botulinum toxin: novel treatment for dramatic ureteral dilatation associated with dysfunctional voiding. J Urol, 1997; 158: 190
2. Schulte-Baukloh H, Michael T, Sturzebecher B, Knispel H: Botulinum-A Toxin detrusor injection as a novel

approach in the treatment of bladder spasticity in children with neurogenic bladder. Eur Urol, 2003; 44:139

3. Riccabona M, Koen M, Schindler M, Goedele B, Pycha A, Lusuardi L, Bauer SB: Botulinum-A toxin injection into the detrusor: a safe alternative in the treatment of children with myelomeningocele with detrusor hyperreflexia. J Urol 2004;171:845.
4. Marte A, Vessella A, Cautiero P e col: Efficacy of toxin-A Botulinum for treating intractable bladder hyperactivity in children affected by neuropathic bladder secondary to myelomeningocele: an alternative to enterocystoplasty Minerva Pediatr. 2005;57:35
5. Kajbafzadeh A, Moosavi S, Tajik P e col: Intravesical injection of botulinum toxin type A: management of neuropathic bladder and bowel dysfunction in children with myelomeningocele. Urology 2006;68:1091.
6. Altaweel W, Jednack R, Bilodeau C, Corços J: Repeated intradetrusor Botulinum Toxin Type A in children with neurogenic bladder due to myelomeningocele, J Urol 2006;175:1102.
7. Akbar M, Abel R, Seyler T, Gerner H, Mohring K: Repeated botulinum_A toxin injections in the treatment of myelodysplastic children and patients with spinal cord injuries with neurogenic bladder dysfunction:BJU Int, 2007; 100:639.
8. Hoebeke P, DeCaestecker K, Vande Walle J, Dehoorne J, Raes A, Verleyen P, Van Laecke E: The effect of Botulinum-A Toxin in incontinent children with therapy resistant overactive detrusor. J Urol 2006;176:328.
9. Mokhless I, Gaafar S, Fouda K, Shafik M, Assem A: Botulinum A toxin urethral sphincter injection in children with nonneurogenic neurogenic bladder. J Urol 2006; 176:1767.
10. Radojicic Z, Perovic S, Milic N: Is it reasonable to treat refractory voiding dysfunction in children with botulinum-A toxin? J Urol;176:332.
11. Schurch B, Corcos J: Botulinum toxin injectionsfor paediatric incontinence. Curr Opin Urol 2005;15:264.