



Bexiga Hiperativa: Tratamiento Farmacológico



Bexiga Hiperativa: Tratamento Farmacológico

Autoria: Sociedade Brasileira de Urologia

Participantes: Silvinato A, Bernardo WM

Elaboração final: 21 de agosto de 2016.

Método de coleta de evidências:

Esta diretriz seguiu padrão de uma revisão sistemática com recuperação de evidências baseada no movimento da Medicina Baseada em Evidências (*Evidence-Based Medicine*), em que a experiência clínica é integrada com a capacidade de analisar criticamente e aplicar de forma racional a informação científica, melhorando assim a qualidade da assistência médica. A MBE utiliza provas científicas existentes e disponíveis no momento, com boa validade interna e externa, para a aplicação de seus resultados na prática clínica.^{1,2}

As revisões sistemáticas são consideradas, atualmente, o nível I de evidências para qualquer questão clínica por sumarem sistematicamente informações sobre determinado tópico através de estudos primários (ensaios clínicos, estudos de coorte, casos-controle ou estudos transversais), utilizando-se de uma metodologia reprodutível, além de integrar informações de efetividade, eficiência, eficácia e segurança.^{1,2}

Utilizamos a forma estruturada de formular a pergunta sintetizada pelo acrônimo P.I.C.O., onde o **P** corresponde ao paciente com **Bexiga Hiperativa**, **I** de intervenção com **Fármacos** antimuscarínicos, antidepressivos, antagonistas dos receptores alfa-adrenérgicos, agonistas dos receptores beta-adrenérgicos, **C** de comparação, e **O** de desfecho de **Eficácia e Dano**. A partir da pergunta estruturada identificamos ou descritores que constituíram a base da busca da evidência nas bases de dados: Medline-Pubmed e Scielo. Assim, foram recuperados 2782 trabalhos, e após os critérios de elegibilidade (inclusão e exclusão), 65 foram selecionados para responder às dúvidas clínicas (**Anexo I**).

Dúvidas Clínicas:

1. Qual é o papel desempenhado pelos fármacos antimuscarínicos no tratamento da bexiga hiperativa?
2. Qual é o papel desempenhado pelos medicamentos antidepressivos no tratamento da bexiga hiperativa?
3. Qual é o papel desempenhado pelos antagonistas dos receptores alfa-adrenérgicos no tratamento da bexiga hiperativa?
4. Qual é o papel desempenhado pelos agonistas dos receptores beta-adrenérgicos no tratamento da bexiga hiperativa idiopática?
5. Qual é o papel desempenhado pela terapia no tratamento da bexiga hiperativa idiopática?

Grau de recomendação e força de evidência:

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

C: Relatos de casos / estudos não controlados.

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

Objetivo:

Esta diretriz destina-se a descrever as principais recomendações no tratamento farmacológico da bexiga hiperativa.

Conflito de interesse:

Nenhum conflito de interesse foi declarado pelos participantes da elaboração desta diretriz.

INTRODUÇÃO

A síndrome da bexiga hiperativa é definida pela Sociedade Internacional de Continência (*International Continence Society - ICS*) como síndrome clínica caracterizada pela disfunção do trato urinário inferior que compreende os sintomas de urgência, com ou sem urge-incontinência, normalmente acompanhada de polaciúria e noctúria, na ausência de fatores metabólicos, infecciosos ou locais associados³. Com o objetivo de amenizar os sintomas e melhorar a qualidade de vida, as principais modalidades terapêuticas empregadas perfazem o tratamento clínico não farmacológico (que inclui as medidas gerais, tratamento comportamental e fisioterapêutico) e o tratamento farmacológico. Os antimuscarínicos representam a primeira linha de tratamento medicamentoso para pacientes com bexiga hiperativa idiopática ou secundária à doença neurológica subjacente^{4,5}. São utilizados para estabilizar o músculo detrusor, através de sua ligação e antagonismo aos receptores muscarínicos. Isso resulta em melhora da complacência vesical, redução da hiperatividade detrusora e melhora dos sintomas⁶. Pacientes com hiperatividade detrusora neurogênica podem precisar de doses maiores do que pacientes com hiperatividade detrusora idiopática^{7,8}.

RESULTADOS DAS EVIDÊNCIAS SELECIONADAS

1. Qual é o papel desempenhado pelos fármacos antimuscarínicos no tratamento da bexiga hiperativa?

As contrações vesicais são decorrentes do estímulo colinérgico dos receptores muscarínicos. Cinco tipos de receptores são bem conhecidos (M1 a M5), e na bexiga encontramos os tipos M2 e M3 – esse último, o mais importante na contração do detrusor. Os anticolinérgicos ou antagonistas muscarínicos, por meio de sua ação parassimpática, que impede a interação da acetilcolina com o receptor inibindo a liberação desse neurotransmissor na fenda sináptica pós-ganglionar, atuam diminuindo a amplitude das contrações, aumentando o volume da primeira contração e a capacidade funcional da bexiga. São os medicamentos mais utilizados no tratamento da síndrome da bexiga hiperativa e tem reconhecida sua superioridade em relação ao placebo^{9,10}(A). Todavia, nenhum dos fármacos atualmente disponíveis visa seletivamente os receptores muscarínicos M2 ou M3 da bexiga, onde predominam, ocasionando, por conseguinte, efeitos sistêmicos desagradáveis, particularmente relacionados com a secreção salivar e a função intestinal, que muitas vezes são intensos o suficiente para levar o paciente ao abandono do tratamento. Os potenciais efeitos colaterais dos fármacos antimuscarínicos incluem boca seca, turvação visual e inibição do peristaltismo intestinal, gerando constipação. Outros efeitos centrais implicam tontura, perda de memória e sonolência.

Cloridrato de Oxibutinina

É amina terciária de ação mista, habitualmente utilizada por via oral, que associa efeito antiespasmódico, antimuscarínico e ação anestésica local sobre a musculatura lisa, sendo atualmente o medicamento mais utilizado¹¹(A). Tem como efeito principal, entretanto não específico, a inibição dos receptores M1 e M3. Foi o primeiro anticolinérgico utilizado no tratamento da bexiga hiperativa, com taxas de sucesso que variam de 61 a 86%, sendo sua eficácia limitada pelos efeitos colaterais¹²⁻¹⁴(D). Encontra-se disponível sob formulação de liberação imediata, primeiro agente dessa classe a ser utilizado no tratamento da SBH ou de liberação lenta. Outras possibilidades de administração, objetivando minimizar os efeitos colaterais, mas sem comercialização nacional, incluem a forma transdérmica e gel de uso tópico. Dessa maneira eliminam-se as flutuações séricas da droga responsáveis pelo surgimento da maioria dos efeitos colaterais.

Tartarato de Tolterodina

É amina terciária com potente ação antimuscarínica que demonstrou afinidade oito vezes maior pelos receptores muscarínicos da bexiga (M2) em relação as glândulas salivares¹²(D). Possui também as formas de liberação imediata e lenta, tendo essa última demonstrado maior tolerabilidade e aderência dos pacientes por apresentar menor flutuação sérica¹¹(A). Sua maior seletividade lhe confere um melhor perfil de tolerabilidade¹⁵(D). Ensaio clínico

randomizado analisando as duas formas de apresentação identificou melhores resultados com a forma de liberação lenta, além de efeitos colaterais mais discretos¹⁶(A).

Cloridrato de Oxibutinina *versus* Tartarato de Tolterodina

Inúmeros trabalhos compararam os dois medicamentos, em diferentes posologias, formulações, formas de liberação e tempos de tratamento. Comparações diretas entre oxibutinina e tolterodina sugerem que ambos os fármacos apresentam efeitos similares sobre os episódios de incontinência urinária, apesar de estudos relatarem melhores resultados sobre o número de episódios de urge-incontinência, incontinência e frequência urinária com uso da oxibutinina de liberação lenta em detrimento do tolterodina de liberação imediata¹⁷⁻²³(A). No entanto, quando comparados os dois agentes em sua apresentação de ação prolongada, a tolterodina mostrou ser mais bem tolerada pelos pacientes¹⁶(A). Com relação a qualidade de vida e a dados sobre a percepção de cura ou melhora dos sintomas identificada pelos pacientes, pode-se verificar que ambos os tratamentos foram semelhantes^{24,25}(A). Analisando a tolerabilidade, indivíduos submetidos ao tratamento com tolterodina, formas de apresentação imediata ou lenta, apresentaram menor probabilidade de abandono em virtude dos eventos adversos (entre 34 e 60%)^{19,23,25}(A).

Bromidrato de Darifenacina

É anticolinérgico seletivo aos receptores M3 do que as demais de sua classe, reduzindo os efeitos secundários ao bloqueio dos receptores M1 e M2. Estudos placebo controlados tem demonstrado sua eficácia no tratamento de pacientes portadores de sintomas relacionados a bexiga hiperativa, mostrando-se eficaz na redução do número de episódios de incontinência por urgência, frequência miccional e da intensidade da urgência²⁶⁻²⁹(A). Apesar de sua seletividade, efeitos colaterais são observados, atingindo cerca de metade dos pacientes²⁶(A). Efeitos centrais são reduzidos em virtude da seletividade e baixa penetração no sistema nervoso central³⁰(B).

Succinato de Solifenacina

É antagonista dos receptores muscarínicos específico aos receptores M2 e M3, com longa duração de ação, o que permite uma dose única diária. Sua utilização por pacientes portadores de bexiga hiperativa determinou melhora nos sintomas de urgência e urge-incontinência, aumentando também o volume por micção^{31,32}(A)³³(B). Os efeitos adversos encontrados não diferem dos de outros fármacos já citados e são relatados como leves e moderados. Estudos randomizados demonstraram menor risco de deterioração cognitiva em pacientes idosos que receberam tratamento com solifenacina, em comparação com a oxibutinina^{34,35}(A).

Succinato de Solifenacina *versus* Tartarato de Tolterodina

Comparações realizadas entre solifenacina e tolterodina sugerem, para o primeiro medicamento, melhores resultados no que diz respeito a qualidade de vida, sintomas de urgência miccional e urge-incontinência e percepção de melhora dos sintomas identificada pelos pacientes, apesar de estudos demonstrarem efeitos semelhantes entre ambos os medicamentos^{32,36-38}(A)^{39,40}(B). Embora estudos apresentem queixas relacionadas a boca seca menos comuns em indivíduos submetidos ao tratamento com solifenacina, outros demonstram resultados semelhantes ou até mesmo superiores com o uso desse medicamento, apesar de os abandonos terapêuticos relativos aos eventos adversos terem sido semelhantes³⁷(A)⁴⁰(B).

Cloreto de Trosipium

É uma amina quaternária e como tal não ultrapassa a barreira hematoencefálica, reduzindo significativamente efeitos colaterais sobre o sistema nervoso central. Por meio de ação mista, combinando efeito anticolinérgico com relaxante muscular, apresenta eficácia no tratamento de pacientes portadores de sintomas relacionados a bexiga hiperativa⁴¹(A). É competidor potente da acetilcolina, com elevada afinidade pelos receptores M1, M2 e M3. Estudos randomizados placebo controlados comparando o cloreto de trosipium à oxibutinina mostraram semelhantes eficácia e efeitos colaterais⁴²⁻⁴⁴(A).

Recomendações

A principal modalidade terapêutica da síndrome da bexiga hiperativa é o tratamento clínico farmacológico, sendo atualmente os agentes anticolinérgicos os medicamentos mais utilizados no manejo dessa afecção. O uso dessas substâncias encontra-se associado a efeitos colaterais, que podem levar ao abandono do tratamento em grande parte dos casos. A oxibutinina juntamente com o tolterodina são considerados fármacos de primeira escolha no tratamento da bexiga hiperativa. A oxibutinina e o tolterodina são contraindicados em indivíduos portadores de glaucoma de ângulo fechado e devem ser usados com cuidado nos casos de obstrução infravesical pela possibilidade de precipitarem retenção urinária. **(A)**

2. Qual e o papel desempenhado pelos medicamentos antidepressivos no tratamento da Bexiga Hiperativa?

Essas drogas apresentam ação anticolinérgica sistêmica intensa, além da inibição da recaptção de serotonina. Entre os antidepressivos, o mais utilizado no tratamento da bexiga hiperativa tem sido a imipramina, que é um antidepressivo tricíclico. Periféricamente, possui importante efeito anticolinérgico, entretanto com pequeno efeito antimuscarínico sobre a musculatura detrusora. Possui também ação alfa-adrenérgica indireta, na medida em que

inibe a recaptação de noradrenalina e de serotonina, promovendo relaxamento do músculo detrusor e aumento da pressão intrauretral³²(**D**). Diminui, assim, os episódios de perda urinária, tratando-se de alternativa, principalmente nos casos de incontinência urinária mista. Embora estudos tenham demonstrado efeito benéfico desse medicamento, com redução ou melhora da incontinência, eles compreendem pequenas séries de casos ou ensaios não controlados avaliando o efeito combinado de outros fármacos associados a imipramina ⁴⁵(**D**). Pequeno ensaio clínico controlado por placebo não demonstrou diferença significativa entre os tratamentos⁴⁶(**B**). Eventos adversos, principalmente cardiovasculares, propiciando o surgimento de arritmias, tem limitado seu uso⁴⁷(**A**). Efeitos colaterais incluem boca seca, constipação, taquicardia e visão borrada, além de fadiga, suor excessivo, cefaleia, tremores musculares e desconforto epigástrico.

Recomendação

A imipramina é o antidepressivo tricíclico mais utilizado no tratamento da síndrome da bexiga hiperativa, apesar da carência de ensaios clínicos randomizados. Não deve ser prescrita a pacientes com distúrbios psiquiátricos do tipo mania e àqueles que estiverem fazendo uso de inibidores da MAO. Sua aplicação clínica pode ser limitada em pacientes com risco aumentado de arritmias cardíacas (prolongamento do intervalo QT). (**D**)

3. Qual é o papel desempenhado pelos antagonistas dos receptores alfa-adrenérgicos no

tratamento da bexiga hiperativa?

Os fármacos α -bloqueadores apresentam efeito de melhora dos sintomas relacionados à bexiga hiperativa, entretanto, não existe, no momento, informação científica que sustente sua utilização clínica⁴⁸(**B**).

Recomendação

Apesar de estudos demonstrando melhora dos sintomas, a utilização de antagonistas alfa-adrenérgicos no tratamento da bexiga hiperativa ainda não é indicada rotineiramente. (**B**)

4. Qual e o papel desempenhado pelos agonistas dos receptores beta-adrenérgicos no tratamento da bexiga hiperativa idiopática?

Os beta-3 agonistas representam uma nova classe de medicamentos para o tratamento da bexiga hiperativa idiopática. Três subtipos de receptores adrenérgicos (B1, B2 e B3) foram identificados no detrusor e no urotélio humano, com uma expressão predominante dos receptores beta-3 no detrusor. A ativação desses receptores beta-3 adrenérgicos gera relaxamento do detrusor, secundária à ativação da adenilciclase e formação de monofosfato cíclico de adenosina. O medicamento mirabegron é o primeiro beta-3 agonista a fazer parte da prática clínica⁴⁹⁻⁵²(**D**). Para avaliar a eficácia e tolerabilidade dessa terapia medicamentosa no tratamento da bexiga hiperativa idiopática (BHI), dois ensaios clínicos randomizados

(ECRs) fases II^{53,54}(**B**) e seis fase III ⁵⁵⁻⁶⁰(**A**) recrutaram mais de 10.500 pacientes adultos. Destes, sete foram randomizados, duplo-cego, placebo-controlado com seguimento de 4 (um estudo) e 12 (seis estudos) semanas e o outro não placebo-controlado (vs. tolterodina) com seguimento de 12 meses. Todos os estudos recrutaram pacientes do sexo masculino e feminino, com mais de 18 anos de idade e sintomas da BHI por um período mínimo de 3 meses antes do início do estudo. A maioria dos estudos comparou diversas doses de mirabegron ao placebo e / ou tolterodina de liberação prolongada (LA - do inglês "long acting") 4 mg e os desfechos primários de eficácia considerados foram número de micções e número de episódios de incontinência, em 24 horas (resultados expressos em média).

Uma revisão sistemática (RS), com todos os estudos acima citados, conclui que o mirabegron é tão eficaz como a maioria dos antimuscarínicos, incluindo a tolterodina LA 4 mg, na comparação com placebo em relação aos desfechos primários (número de micções e número de episódios de incontinência, em 24 horas). Em relação à tolerabilidade os dados sugerem que os pacientes que fizeram uso do mirabegron apresentaram uma taxa semelhante de eventos adversos quando comparados com os do grupo placebo, enquanto que a taxa no grupo antimuscarínico foi a maior⁶¹(**A**).

Os eventos adversos mais comuns observados com mirabegron incluem: hipertensão arterial, nasofaringite, infecções do trato urinário, cefaleia, constipação, infecção do trato respiratório superior, artralgia, diarreia, taquicardia, dor abdominal e fadiga⁶²(**A**).

Uma RS com meta-análise incluiu dados de seis ECRs⁵⁶⁻⁵⁸(**A**),^{53,54}(**B**) e mostrou que o

mirabegron (25, 50 e 100 mg) foi mais eficaz do que o placebo no tratamento da BHI apesar das diferentes doses, na análise dos desfechos: número de episódios de incontinência e número de micções, em 24 horas. Comparado com placebo, o mirabegron apresentou um risco similar de eventos adversos. Quando comparado com a tolterodina, o mirabegron foi mais eficaz em termos de número médio de episódios de incontinência em 24 horas (MD -0.25; IC95% -0.43, -0.06; $p = 0.009$), porém, não houve diferença no número médio de micções em 24 horas (MD -0.17; IC95% -0.35, 0.01; $p = 0.07$). O mirabegron também mostrou uma taxa menor de reação adversa, nesta comparação [odds (OR) 0,9; IC95% 0,8 a 1,0; $p = 0,04$]⁶³(A).

Portanto, os pacientes que podem se beneficiar com o mirabegron incluem aqueles que são inadequados para o uso de antimuscarínicos ou que já tenham apresentado eventos adversos a esta medicação.

Recomendação

O fármaco agonista dos receptores beta-3 adrenérgicos apresenta efeito de melhora dos sintomas relacionados à bexiga hiperativa. Os pacientes que podem se beneficiar com o mirabegron incluem aqueles que são inadequados para o uso de antimuscarínicos ou que já tenham apresentado eventos adversos a esta medicação. (A)

5. Qual é o papel desempenhado pela terapia combinada (mirabegron e antimuscarínico) no tratamento da bexiga hiperativa idiopática?

Um ECR fase II, multicêntrico, duplo-cego, monoterapia e placebo-controlado com um tempo de seguimento de 12 semanas, incluiu 1306 pacientes do sexo feminino ≥ 18 anos com sintomas de BHI ≥ 3 meses e avaliou a eficácia da combinação solifenacina / mirabegron com a monoterapia solifenacina 5 mg. O objetivo secundário foi explorar a relação dose-resposta (solifenacina 2.5, 5 ou 10 mg e mirabegron 25 ou 50 mg) e a segurança / tolerabilidade na comparação com placebo e monoterapia. A terapia combinada mirabegron / solifenacina demonstrou melhora significativa, em relação à monoterapia (solifenacina 5 mg), quanto ao volume eliminado por micção, frequência miccional e urgência; sem aumentar os eventos adversos associados à terapia antimuscarínica, exceto a constipação⁶⁴(**B**).

Recomendação

A terapia combinada solifenacina / mirabegron pode ser opção à monoterapia com solifenacina 5 mg em pacientes com BHI. (**B**)

REFERÊNCIAS

1. Nobre MR, Bernardo WM, Jatene FB. A prática clínica baseada em evidências. Parte I - Questões clínicas bem construídas. Rev Assoc Med Bras 2003; 49(4):445-9.
2. Bernardo WM, Nobre MR, Jatene FB. A prática clínica baseada em evidências. Parte II - Questões clínicas bem construídas. Rev Assoc Med Bras 2004; 50(1):104-8.
3. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Subcommittee of the International Continence Society. Neurourol Urodyn 2002;21:167-78.
4. Kennelly MJ, Devoe WB. Overactive bladder: pharmacologic treatments in the neurogenic population. Rev Urol 2008;10:182-91.
5. Stohrer M, Blok B, Castro-Diaz D, Chartier-Kastler E, Del Popolo G, Kramer G, et al. EAU guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. Eur Urol 2009;56:81-8.
6. Amend B, Hennenlotter J, Schaefer T, Horstmann M, Stenzl A, Sievert KD. Effective treatment of neurogenic detrusor dysfunction by combined high-dosed antimuscarinics without increased side-effects. Eur Urol 2008;53:1021-8.
7. Menarini M, Del Popolo G, Di Benedetto P, Haselmann J, Bodeker RH, Schwantes U, et al. Trospium chloride in patients with neurogenic detrusor overactivity: is dose titration of benefit to the patients? Int J Clin Pharmacol Ther 2006;44:623-32.
8. Horstmann M, Schaefer T, Aguilar Y, Stenzl A, Sievert KD. Neurogenic bladder treatment by doubling the recommended antimuscarinic dosage. Neurourol Urodyn 2006;25:441-5.

9. Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, Muston D, Bitoun CE, Weinstein D. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2008;54:543-62.
10. Herbison P, Hay-Smith J, Ellis G, Moore K. Effectiveness of anticholinergic drugs compared with placebo in the treatment of overactive bladder: systematic review. *BMJ* 2003;326:841-4.
11. Madhuvrata P, Cody JD, Ellis G, Herbison GP, Hay-Smith EJ. Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD005429.
12. Muhlstein J, Deval B. Anticholinergiques et syndrome d'hyperactivite vesicale. *Gynecol Obstet Fertil* 2008;36:90-6.
13. Staskin DR, MacDiarmid SA. Using anticholinergics to treat overactive bladder: the issue of treatment tolerability. *Am J Med* 2006;119(3 Suppl 1):9-15.
14. Yoshimura N, Chancellor MB. Current and future pharmacological treatment for overactive bladder. *J Urol* 2002;168:1897-913.
15. Appell RA. Pharmacotherapy for overactive bladder: an evidence-based approach to selecting an antimuscarinic agent. *Drugs* 2006;66:1361-70.
16. Van Kerrebroeck P, Kreder K, Jonas U, Zinner N, Wein A; Tolterodine Study Group. Tolterodine once-daily: superior efficacy and tolerability in the treatment of the overactive bladder. *Urology* 2001;57:414-21.

17. Diokno AC, Appell RA, Sand PK, Dmochowski RR, Gburek BM, Klimberg IW, et al. Prospective, randomized, double-blind study of the efficacy and tolerability of the extended-release formulations of oxybutynin and tolterodine for overactive bladder: results of the OPERA trial. *Mayo Clin Proc* 2003;78:687-95.
18. Dmochowski RR, Sand PK, Zinner NR, Gittelman MC, Davila GW, Sanders SW, et al. Comparative efficacy and safety of transdermal oxybutynin and oral tolterodine versus placebo in previously treated patients with urge and mixed urinary incontinence. *Urology* 2003;62:237-42.
19. Abrams P, Freeman R, Anderstrom C, Mattiasson A. Tolterodine, a new antimuscarinic agent: as effective but better tolerated than oxybutynin in patients with an overactive bladder. *Br J Urol* 1998;81:801-10.
20. Appell RA, Sand P, Dmochowski R, Anderson R, Zinner N, Lama D, et al. Prospective randomized controlled trial of extended-release oxybutynin chloride and tolterodine tartrate in the treatment of overactive bladder: results of the OBJECT Study. *Mayo Clin Proc* 2001;76:358-63.
21. Sand PK, Miklos J, Ritter H, Appell R. A comparison of extended-release oxybutynin and tolterodine for treatment of overactive bladder in women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2004;15:243-8.
22. Anderson RU, MacDiarmid S, Kell S, Barada JH, Serels S, Goldberg RP. Effectiveness and tolerability of extended-release oxybutynin vs extended-release tolterodine in women

with or without prior anticholinergic treatment for overactive bladder. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2006;17:502-11.

23. Homma Y, Paick JS, Lee JG, Kawabe K, Japanese and Korean Tolterodine Study Group. Clinical efficacy and tolerability of extended-release tolterodine and immediate-release oxybutynin in Japanese and Korean patients with an overactive bladder: a randomized, placebo-controlled trial. *BJU Int* 2003;92:741-7.

24. Homma Y, Kawabe K. Health-related quality of life of Japanese patients with overactive bladder treated with extended-release tolterodine or immediate-release oxybutynin: a randomized, placebo-controlled trial. *World J Urol* 2004;22:251-6.

25. Lee JG, Hong JY, Choo MS, Kwon HY, Chung DY, Lee KS, et al. Tolterodine: as effective but better tolerated than oxybutynin in Asian patients with symptoms of overactive bladder. *Int J Urol* 2002;9:247-52.

26. Haab F, Stewart L, Dwyer P. Darifenacin, an M3 selective receptor antagonist, is an effective and well-tolerated once-daily treatment for overactive bladder. *Eur Urol* 2004;45:420-9; discussion 429.

27. Chapple C, Steers W, Norton P, Millard R, Kralidis G, Glavind K, et al. A pooled analysis of three phase III studies to investigate the efficacy, tolerability and safety of darifenacin, a muscarinic M3 selective receptor antagonist, in the treatment of overactive bladder. *BJU Int* 2005;95:993-1001.

28. Zinner N, Susset J, Gittelman M, Arguinzoniz M, Rekedal L, Haab F. Efficacy, tolerability and safety of darifenacin, an M(3) selective receptor antagonist: an investigation of warning time in patients with OAB. *Int J Clin Pract* 2006;60:119-26.
29. Cardozo L, Dixon A. Increased warning time with darifenacin: a new concept in the management of urinary urgency. *J Urol*. 2005;173(4):1214-8.
30. Kay G, Crook T, Rekedal L, Lima R, Ebinger U, Arguinzoniz M, Steel M. Differential effects of the antimuscarinic agents darifenacin and oxybutynin ER on memory in older subjects. *Eur Urol* 2006;50:317-26.
31. Cardozo L, Lisek M, Millard R, van Vierssen Trip O, Kuzmin I, et al. Randomized, double-blind placebo controlled trial of the once daily antimuscarinic agent solifenacin succinate in patients with overactive bladder. *J Urol* 2004;172(5 Pt 1):1919-24.
32. Andersson KE, Sjogren C. Aspects on the physiology and pharmacology of the bladder and urethra. *Prog Neurobiol* 1982;19:71-89.
33. Abrams P, Swift S. Solifenacin is effective for the treatment of OAB dry patients: a pooled analysis. *Eur Urol* 2005;48:483-7.
34. Wagg A, Dale M, Tretter R, Stow B, Compion G. Randomised, multicentre, placebocontrolled, double-blind crossover study investigating the effect of solifenacin and oxybutynin in elderly people with mild cognitive impairment: the SENIOR study. *Eur Urol* 2013;64:74-81.

35. Wesnes KA, Edgar C, Tretter RN, Bolodeoku J. Exploratory pilot study assessing the risk of cognitive impairment or sedation in the elderly following single doses of solifenacin 10 mg. *Expert Opin Drug Saf* 2009;8:615-26.
36. Chapple CR, Rechberger T, Al-Shukri S, Meffan P, Everaert K, et al. Randomized, doubleblind placebo- and tolterodine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive bladder. *BJU Int* 2004;93:303-10.
37. Chapple CR, Martinez-Garcia R, Selvaggi L, Toozs-Hobson P, Warnack W, et al. A comparison of the efficacy and tolerability of solifenacin succinate and extended release tolterodine at treating overactive bladder syndrome: results of the STAR trial. *Eur Urol* 2005;48:464-70.
38. Chapple CR, Fianu-Jonsson A, Indig M, Khullar V, Rosa J, Scarpa RM, et al. Treatment outcomes in the STAR study: a subanalysis of solifenacin 5 mg and tolterodine ER 4 mg. *Eur Urol.* 2007;52:1195-203.
39. Chapple CR, Arano P, Bosch JL, De Ridder D, Kramer AE, Ridder AM. Solifenacin appears effective and well tolerated in patients with symptomatic idiopathic detrusor overactivity in a placebo- and tolterodine-controlled phase 2 dose-finding study. *BJU Int* 2004;93:71-7.
40. Ho CH, Chang TC, Lin HH, Liu SP, Huang KH, Yu HJ. Solifenacin and tolterodine are equally effective in the treatment of overactive bladder symptoms. *J Formos Med Assoc* 2010;109:702-8.

41. Zinner N, Gittelman M, Harris R, Susset J, Kanelos A, Auerbach S; Trospium Study Group. Trospium chloride improves overactive bladder symptoms: a multicenter phase III trial. *J Urol*. 2004;171(6 Pt 1):2311-5, quiz 2435.
42. Halaska M, Ralph G, Wiedemann A, Primus G, Ballering-Bruhl B, Hofner K, et al. Controlled, double-blind, multicentre clinical trial to investigate long-term tolerability and efficacy of trospium chloride in patients with detrusor instability. *World J Urol* 2003;20:392-9.
43. Madersbacher H, Stohrer M, Richter R, Burgdorfer H, Hachen HJ, Murtz G. Trospium chloride versus oxybutynin: a randomized, double-blind, multicentre trial in the treatment of detrusor hyper-reflexia. *Br J Urol* 1995;75:452-6.
44. Zellner M, Madersbacher H, Palmtag H, Stohrer M, Bodeker RH; P195 Study Group. Trospium chloride and oxybutynin hydrochloride in a german study of adults with urinary urge incontinence: results of a 12-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, flexible-dose noninferiority trial. *Clin Ther* 2009;31:2519-39.
45. Hunsballe JM, Djurhuus JC. Clinical options for imipramine in the management of urinary incontinence. *Urol Res* 2001;29:118-25.
46. Castleden CM, Duffin HM, Gulati RS. Double-blind study of imipramine and placebo for incontinence due to bladder instability. *Age Ageing* 1986;15:299-303.
47. Martin MR, Schiff AA. Fluphenazine/nortriptyline in the irritable bladder syndrome. A double-blind placebo controlled study. *Br J Urol* 1984;56:178-9.
48. Chang SJ, Chiang IN, Yu HJ. The effectiveness of tamsulosin in treating women with voiding difficulty. *Int J Urol* 2008;15:981-5.

49. Chapple CR. β 3-agonist therapy: a new advance in the management of overactive bladder? *Eur Urol* 2012;62:841-2.
50. Andersson KE, Arner A. Urinary bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev* 2004;84:935-86.
51. Otsuka A, Shinbo H, Matsumoto R, Kurita Y, Ozono S. Expression and functional role of beta-adrenoceptors in the human urinary bladder urothelium. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2008;377:473-81.
52. Igawa Y, Yamazaki Y, Takeda H, Kaidoh K, Akahane M, Ajisawa Y, et al. Relaxant effects of isoproterenol and selective beta3-adrenoceptor agonists on normal, low compliant and hyperreflexic human bladders. *J Urol* 2001;165:240-4.
53. Chapple CR, Amarenco G, López Aramburu MA, Everaert K, Liehne J, Lucas M, Vik V, Ridder A, Snijder R, Yamaguchi O; BLOSSOM Investigator Group. A proof-of-concept study: mirabegron, a new therapy for overactive bladder. *Neurourol Urodyn*. 2013 Nov;32(8):1116-22. doi: 10.1002/nau.22373. Epub 2013 Feb 19. PubMed PMID: 23424164
54. Chapple CR, Dvorak V, Radziszewski P, Van Kerrebroeck P, Wyndaele JJ, Bosman B, et al. A phase II dose-ranging study of mirabegron in patients with overactive bladder. *Int Urogynecol J*. 2013;24(9):1447-58.
55. Chapple CR, Kaplan SA, Mitcheson D, Klecka J, Cummings J, Drogendijk T, et al. Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a β (3)-adrenoceptor agonist, in overactive bladder. *Eur Urol* 2013;63(:296-305

56. Herschorn S, Barkin J, Castro-Diaz D, Frankel JM, Espuna-Pons M, Gousse AE, et al. A phase III, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre study to assess the efficacy and safety of the β_3 adrenoceptor agonist, mirabegron, in patients with symptoms of overactive bladder. *Urology* 2013; 82(2):313-20. PMID: 23769122
57. Khullar V, Amarenco G, Angulo JC, Cambroner J, Høye K, Milsom I, et al. Efficacy and tolerability of mirabegron, a $\beta(3)$ -adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. *Eur Urol* 2013; 63:283-95. PMID: 23182126
58. Nitti VW, Auerbach S, Martin N, Calhoun A, Lee M, Herschorn S. Results of a randomized phase III trial of mirabegron in patients with overactive bladder. *J Urol* 2013;189:1388-95.
59. Kuo HC, Lee KS, Na Y, Sood R, Nakaji S, Kubota Y, et al. Results of a randomized, double-blind, parallel-group, placebo- and active-controlled, multicenter study of mirabegron, a β_3 -adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder in Asia. *Neurourol Urodyn* 2015; 34:685-92. PMID: 25130281
60. Yamaguchi O, Marui E, Kakizaki H, Homma Y, Igawa Y, Takeda M, et al. Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study of the β_3 -adrenoceptor agonist mirabegron, 50 mg once daily, in Japanese patients with overactive bladder. *BJU Int* 2014; 113(6):951-60. PMID: 24471907

61. Thiagamoorthy G, Kotes S, Zacchè M, Cardozo L. The efficacy and tolerability of mirabegron, a β_3 adrenoceptor agonist, in patients with symptoms of overactive bladder. *Ther Adv Urol* 2016; 8:38-46. PMID: 26834839
62. Bragg R, Hebel D, Vouri SM, Pitlick JM. Mirabegron: a Beta-3 agonist for overactive bladder. *Consult Pharm*. 2014; 29:823-37. PMID: 25521658
63. Wu T, Duan X, Cao CX, Peng CD, Bu SY, Wang KJ. The role of mirabegron in overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. *Urol Int* 2014; 93:326-37. PMID: 25115445
64. Abrams P, Kelleher C, Staskin D, Rechberger T, Kay R, Martina R, et al. Combination treatment with mirabegron and solifenacin in patients with overactive bladder: efficacy and safety results from a randomised, double-blind, dose-ranging, phase 2 study (Symphony). *Eur Urol* 2015;67:577-88. PMID: 24612659
65. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17:1-12.
66. Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. *J Evid Based Med* 2013; 6:50-4.
67. Wells G, Shea B, O'Connell D, Robertson J, Peterson J, Welch V, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
68. Levels of Evidence and Grades of Recommendations - Oxford Centre for Evidence Based Medicine. Disponível em URL: http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/old_levels.htm.

ANEXO I

1. Dúvida Clínica

- 1.1. Qual é o papel desempenhado pelos fármacos antimuscarínicos no tratamento da bexiga hiperativa?
- 1.2. Qual é o papel desempenhado pelos medicamentos antidepressivos no tratamento da bexiga hiperativa?
- 1.3. Qual é o papel desempenhado pelos antagonistas dos receptores alfa-adrenérgicos no tratamento da bexiga hiperativa?
- 1.4. Qual é o papel desempenhado pelos agonistas dos receptores beta-adrenérgicos no tratamento da bexiga hiperativa idiopática?
- 1.5. Qual é o papel desempenhado pela terapia no tratamento da bexiga hiperativa idiopática?

2. Pergunta Estruturada

- | |
|--------------------------------------|
| 2.1. P - Bexiga Hiperativa |
| I - Fármacos antimuscarínicos |

C - -----
O - Tratamento (benefício ou dano)

2.2. **P - Bexiga Hiperativa**

I - Antidepressivos
C- -----
O - Tratamento (benefício ou dano)

2.3. **P - Bexiga Hiperativa**

I - Antagonistas dos receptores alfa-adrenérgicos
C- -----
O - Tratamento (benefício ou dano)

2.4. **P** - Bexiga Hiperativa Idiopática

I - Receptores beta-adrenérgicos

C - -----

O - Tratamento (benefício ou dano)

2.5. **P** - Bexiga Hiperativa Idiopática

I - Terapia combinada (mirabegron e antimuscarínico)

C - -----

O - Tratamento (benefício ou dano)

3. Estratégia de Busca de Evidência

#1 - (Overactive Detrusor OR Overactive Urinary Bladder OR Urinary Bladder, Overactive OR Urinary Incontinence)

#2 - (Cholinergic Antagonists OR Anticholinergic Agents OR Agents, Cholinergic-Blocking OR Muscarinic Antagonists OR Antimuscarinics OR Parasympatholytics OR Antispasmodics OR Imipramine OR beta-3 adrenergic receptor agonist OR mirabegron OR Adrenergic beta-3 Receptor Agonists OR beta-3 adrenergic agonist)

1ª RECUPERAÇÃO = #1 AND #2 = 2782

(Overactive Detrusor OR Overactive Urinary Bladder OR Urinary Bladder, Overactive OR Urinary Incontinence) AND (Cholinergic Antagonists OR Anticholinergic Agents OR Agents, Cholinergic-Blocking OR Muscarinic Antagonists OR Antimuscarinics OR Parasympatholytics OR Antispasmodics OR Imipramine OR beta-3 adrenergic receptor agonist OR mirabegron OR Adrenergic beta-3 Receptor Agonists OR beta-3 adrenergic agonist)

4. Trabalhos Recuperados

A obtenção da evidência a ser utilizada seguiu as etapas de: elaboração da questão clínica, estruturação da pergunta, busca da evidência, avaliação crítica e seleção da evidência, exposição dos resultados e recomendações.

As bases de informação científica consultadas foram Medline via Pubmed. Busca manual a partir de referências de revisões (narrativas ou sistemáticas), como também dos trabalhos selecionados, foi realizada.

Foram 65 trabalhos recuperados até a última data de busca com a estratégia de busca final.

5. Critérios de inclusão dos trabalhos selecionados

A seleção dos estudos, a avaliação dos títulos e resumos obtidos com a estratégia de busca nas bases de informação consultadas foi conduzida por dois pesquisadores com habilidade na elaboração de revisões sistematizadas, de forma independente e cegada, obedecendo rigorosamente aos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos, e descritos, nos componentes do PICO, separando-se, por fim, os trabalhos com potencial relevância.

5.1 Segundo os desenhos de estudo

Foram incluídos na avaliação estudos observacionais. Revisões narrativas foram consideradas para leitura com o objetivo de recuperar referências que porventura haviam

sido perdidas em primeiro momento a partir da estratégia de busca inicial. Somente artigos cujo texto completo encontravam-se disponíveis foram incluídos na diretriz.

5.2 Idioma

Foram incluídos estudos disponíveis na língua portuguesa, inglesa ou espanhola.

5.3 Segundo a publicação

Somente os trabalhos cujos textos completos se encontravam disponíveis foram considerados para avaliação crítica.

6. Método de avaliação crítica

Quando, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, a evidência selecionada foi definida como ensaio clínico controlado randomizado (ECR), era submetida a um *Check-list* apropriado de avaliação crítica (Tabela 1). A avaliação crítica do ECR permite classificá-lo segundo o escore JADAD⁶⁵, considerando os ensaios JADAD < três (3) como inconsistentes (grau B), e aqueles com escore \geq três (3), consistentes (grau A), e segundo o escore GRADE⁶⁶ (evidência forte ou moderada).

Quando a evidência selecionada foi definida como estudo comparativo (coortes observacionais ou ensaio clínico não randômico), esta era submetida a um *Check-list* apropriado de avaliação crítica (Tabela 2), permitindo a classificação do estudo, segundo o

escore NEW CASTLE OTAWA SCALE⁶⁷, considerando os estudos coortes consistentes com escore ≥ 6 e inconsistentes < 6 .

Dados do estudo Referência, Desenho de estudo, JADAD, força da evidência	Cálculo da amostra Diferenças estimadas, poder, nível de significância, total de pacientes
Seleção dos pacientes Critérios de inclusão e exclusão	Pacientes Recrutados, randomizados, diferenças prognósticas
Randomização Descrição e alocação vendada	Seguimento dos pacientes Tempo, perdas, migração
Protocolo de tratamento Intervenção, controle e cegamento	Análise Intenção de tratamento, analisados intervenção e controle
Desfechos considerados Principal, secundário, instrumento de medida do desfecho de interesse	Resultado Benefício ou dano em dados absolutos, benefício ou dano em média

Tabela 1 - Roteiro de avaliação crítica de ensaios clínicos controlados randomizados

Representatividade dos expostos e seleção dos não expostos (máx. 2 pontos)	Definição da exposição (máx. 1 ponto)	Demonstração de que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo (máx. 1 ponto)	Comparabilidade na base do desenho ou da análise (máx. 2 pontos)	Avaliação do desfecho (máx. 1 ponto)	Tempo apropriado de seguimento (máx. 2 pontos)	Escore e nível da evidência
---	--	---	---	---	---	------------------------------------

Tabela 2 - Roteiro de avaliação crítica de estudos coortes

Exposição dos resultados

Para resultados com evidência disponível serão definidos de maneira específica, sempre que possível, a população, a intervenção, os desfechos, a presença ou ausência de benefício e/ou dano e as controvérsias.

Os resultados serão expostos preferencialmente em dados absolutos, risco absoluto, número necessário para tratar (NNT), ou número para produzir dano (NNH), e eventualmente em média e desvio padrão (tabela 3).

Evidência incluída

Desenho do estudo
População selecionada
Tempo de seguimento
Desfechos considerados
Expressão dos resultados: porcentagem, risco, odds, hazard ratio, média

Tabela 3 - Planilha utilizada para descrição e exposição dos resultados de cada estudo

7. Recomendações

As recomendações serão elaboradas pelos autores da revisão, com a característica inicial de síntese da evidência, sendo submetida a validação por todos os autores participantes da elaboração da Diretriz.

O grau de recomendação a ser utilizado advém diretamente da força disponível dos estudos incluídos segundo Oxford⁶⁸, e da utilização do sistema GRADE⁶⁶.