

Antimuscarínicos (oxibutinina,
tolterodina, solifenacina e darifenacina)
para o tratamento da Incontinência
Urinária de Urgência.

Abril/2019



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS

Antimuscarínicos (oxibutinina,
tolterodina, solifenacina e darifenacina)
para o tratamento da Incontinência
Urinária de Urgência.

Abril/2019

Brasília – DF
(2019)



2018 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel: (61) 3315-2848

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS – CAMT/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão

Vania Cristina Canuto - DIRETORA DO DGITS/SCTIE/MS



LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características dos estudos.	73
Tabela 2. Características dos participantes.	75
Tabela 3. Desfechos primários de eficácia.	77
Tabela 4. Desfechos secundários de eficácia	80
Tabela 5. Eventos adversos do estudo de FONSECA et al. 2016 (29)	82
Tabela 6. Eventos adversos do estudo de REYNOLDS et al. 2015 (31)	83
Tabela 7. Eventos adversos dos estudos de LUO et al. 2012 (32) e HERSCHORN et al. 2017 (34).	84
Tabela 8. Eventos adversos do estudo de KUO et al. 2015 (35).	85

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Ficha técnica dos antimuscarínicos avaliados no presente relatório de recomendação	15
QUADRO 2. Eixos norteadores para a elaboração da pergunta de pesquisa de acordo com acrônimo PICO.	19
Quadro 3. Custos unitários, mensal e anual dos antimuscarínicos e da mirabegrona.	31
Quadro 4. Médias de prevalências de incontinência urinária de urgência por faixa etária	32
Quadro 5. Projeção (2019-2023) do número de pacientes atendidos no sus de acordo com a taxa de difusão da tecnologia/cobertura dos pacientes por faixa etária e ano.	33
Quadro 6. <i>Market share</i> dos anticolinérgicos e mirabegrona	33
Quadro 7. Projeção do número de pacientes atendidos no sus por ano e medicamentos, considerando a incorporação de todos os medicamentos.	33
Quadro 8. Cenário 2 - projeção de pacientes atendidos no sus por ano e medicamento.	34
Quadro 9. Custo da incorporação de todos os medicamentos	35
Quadro 10. Cenários 2 a 6, com a incorporação de apenas um dos medicamentos.	37
Quadro 11. Cenário 1 - custo dos medicamentos/ano considerando prevalência reduzida de IUU	39
Quadro 12. Cenários 2 - 6, custo dos medicamentos/ano considerando prevalência reduzida	39
Quadro 13. Cenário 1 - custo dos medicamentos/ano considerando prevalência aumentada de IUU.	41
Quadro 14. Cenários 2 - 6, custo dos medicamentos/ano considerando prevalência aumentada de IUU	41
Quadro 15. Outros custos para acompanhamento do tratamento.	42
Quadro 16. Outros custos/ano para acompanhamento em ambos os cenários.	43
Quadro 17. Cenário 1, todos os medicamentos (custo total considerando a combinação entre medicamentos e cuidados paliativos).	45
Quadro 18. Cenários 2 - 6, apenas um medicamento - (custo total considerando a combinação entre medicamentos e cuidados paliativos).	45
Quadro 19. Custo total por paciente/ano.	46
Quadro 20. Mudança nos episódios de incontinência urinária/dia (EIU/dia)	46
Quadro 21. Mudança nos episódios de urgência (EU/dia)	47
Quadro 22. Mudança no número de micções/dia	47
Quadro 23. RCEI para redução de episódios de incontinência urinária/dia	48
Quadro 24. RCEI para redução de episódios de urgência (EU/dia)	50
Quadro 25. RCEI para redução de número de micções/dia.	52
Quadro 26. Análise de sensibilidade para o desfecho redução nos EIU/dia	54
Quadro 27. Análise de sensibilidade para o desfecho episódios de urgência (EU/dia).	56
Quadro 28. Análise de sensibilidade para o desfecho número de micções/dia.	58



SUMÁRIO

1.	CONTEXTO	4
2.	APRESENTAÇÃO	6
3.	RESUMO EXECUTIVO	7
4.	CONDIÇÃO CLÍNICA	10
4.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS	10
4.1.1.	Incontinência Urinária aos Esforços (IUE)	10
4.1.2.	Incontinência Urinária por Urgência (IUU).....	11
4.1.3.	Incontinência Urinária Mista	11
4.2.	TRATAMENTO	11
4.2.1.	Tratamento não farmacológico	11
4.2.2.	Tratamento Farmacológico	11
4.3.	OPÇÕES TERAPÊUTICAS DISPONÍVEIS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE.....	13
5.	A TECNOLOGIA	13
5.1.	DESCRIÇÃO	13
5.2.	FICHA TÉCNICA	14
6.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA.....	19
6.1.	BUSCAS POR EVIDÊNCIAS	19
6.2.	EVIDÊNCIA CLÍNICA	20
6.2.1.	Número de episódios de incontinência urinária em 24 horas	20
6.2.2.	Número de episódios de incontinência urinária de urgência em 24 horas	22
6.2.3.	Número de episódios de urgência em 24 horas	24
6.2.4.	Número de micções em 24 horas	25
6.2.5.	Noctúria em 24 horas	27
6.2.6.	Volume urinado por micção	28
6.2.7.	Taxa de cura	29
6.2.8.	Eventos Adversos.....	30
7.	AValiação EconôMica.....	31
7.1.	PARÂMETROS UTILIZADOS.....	31
7.2.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	33
7.2.1.	Cenário 1: Todos os medicamentos incorporados	34
7.2.2.	Cenários 2-6: Apenas um dos medicamentos seria incorporado.....	36



7.2.3. Análise de sensibilidade	38
7.3. ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE	42
7.3.1. Parâmetros gerais	42
7.3.2. Desfechos utilizados	46
7.3.3. Resultados da ACE	47
8. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	59
9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	61
10. CONSIDERAÇÕES GERAIS	62
11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR CONITEC	63
12. REFERÊNCIAS	64
APÊNDICE I – BASES DE DADOS E ESTRATEGIA DE BUSCA	70
APÊNDICE II – FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	72
APÊNDICE III – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS E DOS PARTICIPANTES	73
APÊNDICE IV – RESULTADOS	77



1. CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, está estipulado no Decreto nº 7.646/ 2011 o prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



2. APRESENTAÇÃO

Esse relatório foi elaborado como parte da conduta de elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Incontinência Urinária (IU) tem por objetivo avaliar a eficácia, segurança e impacto orçamentário dos antimuscarínicos para tratamento da incontinência urinária de urgência, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).



3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologias: Cloridrato de oxibutinina 5mg; Tartarato de tolterodina 4 mg; Succinato de solifenacina 5 e 10 mg; Bromidrato de darifenacina 7,5 e 15 mg.

Indicação: Tratamento da incontinência urinária de urgência (IUU) em indivíduos adultos.

Demandante Grupo elaborador do protocolo clínico e diretrizes terapêuticas de incontinência urinária de urgência.

Introdução: A incontinência urinária (IU) pode ser definida como a queixa de qualquer perda de urina de forma involuntária, provocada pelo indivíduo ou descrita por um cuidador. A IU pode acometer indivíduos de todas as idades, de ambos os sexos e de todos os níveis sociais e econômicos, afetando a qualidade de vida, comprometendo o bem-estar físico, emocional, psicológico e social. A Incontinência urinária de urgência (IUU) ocorre como consequência da hiperatividade detrusora (HD), ou seja, quando o músculo detrusor apresenta contração involuntária. Várias situações podem levar a HD, desde uma infecção urinária que irrita a mucosa vesical até uma alteração, identificável ou não, da inervação vesical. Os sintomas mais comuns associados a IUU são urgência miccional, polaciúria e noctúria.

Pergunta: Qual a eficácia e a segurança do uso de antimuscarínicos (oxibutinina, tolterodina, darifenacina e solifenacina) para o tratamento de indivíduos adultos com IUU?

Evidências científicas: A busca foi realizada nas bases de dados Medline (via PubMed) e Embase, resultando em nove estudos incluídos. A análise das evidências foi baseada em ensaios clínicos e meta-análises diretas e indiretas que compararam os antimuscarínicos com o placebo, a mirabegrona ou entre si. A maioria das meta-análises apresentaram grande heterogeneidade e a maioria dos estudos apresentaram risco de viés alto e tempo curto de seguimento. De forma global, os resultados mostram uma melhora em todos os desfechos de eficácia urinários avaliados após o uso de antimuscarínicos em comparação com o placebo. A solifenacina apresentou resultados melhores que os demais antimuscarínicos comparados. Entretanto, nem todos os demais antimuscarínicos foram comparados à solifenacina. O evento adverso mais frequente foi a boca seca, aparentemente mais exacerbado com a oxibutinina.

Avaliação econômica: A análise de custo efetividade foi realizada para os desfechos redução de episódios de IU/dia; redução de episódios de urgência/dia; e redução do número de



micções/dia. O cenário base foi aquele no qual os pacientes recebiam cuidados para o acompanhamento da IU, disponível no SUS. Os cenários alternativos foram os seis utilizados na análise de impacto orçamentário (AIO). Para qualquer um dos desfechos analisados, as RCEI foram menores para a oxibutinina e solifenacina. Os desfechos de eficácia foram superiores para as comparações entre oxibutinina versus placebo e para solifenacina versus placebo.

Avaliação de impacto orçamentário: A AIO foi feita na perspectiva do SUS e considerou um horizonte temporal de cinco anos (2019-2023). Para a análise, seis cenários foram avaliados: 1) todos os medicamentos incorporados com um *market share* específico (33% para a tolterodina; 28% para a solifenacina; 17% oxibutinina; 17% mirabegrona; e 4% darifenacina); 2) apenas a tolterodina incorporada; 3) apenas a solifenacina incorporada; 4) apenas a oxibutinina incorporada; 5) apenas a mirabegrona incorporada; e 6) apenas a darifenacina incorporada. Esses cenários passaram por análise de sensibilidade para verificação da influência da variação da prevalência. Os cenários com menor impacto orçamentário foram aqueles com 100% de oxibutinina e 100% de solifenacina.

Experiência Internacional: O NICE tem duas diretrizes publicadas sobre o uso de antimuscarínicos: uma em mulheres e outras para sintomas do trato urinário inferior em homens. Na diretriz para mulheres são priorizados oxibutinina, tolterodina e darifenacina. A diretriz para homens recomenda que o tratamento medicamentoso apenas seja direcionado à homens nos quais o tratamento conservador falhou (treinamento da bexiga supervisionado, aconselhamento na ingestão de líquidos, mudança no estilo de vida e, se necessário, produtos de contenção/absorventes). No entanto, não definem quais são os fármacos. No CADTH, sete relatórios de recomendação foram encontrados. Dos quatro antimuscarínicos avaliados neste presente relatório, só haviam recomendações para solifenacina e darifenacina. No entanto, todos os quatro antimuscarínicos encontram-se listados no CADTH.

Monitoramento do horizonte tecnológico: As pesquisas apontaram não haver novos medicamentos nas fases 3 ou 4 de desenvolvimento clínico para o tratamento de incontinência urinária de urgência.

Considerações: Analisando o corpo da evidência de forma global, verifica-se uma melhora em todos os desfechos urinários de eficácia avaliados após o uso de agentes antimuscarínicos. A solifenacina apresenta resultados superiores aos seus comparadores, porém não foi comparada



a todas as opções de antimuscarínicos disponíveis. Portanto, as evidências disponíveis não apontam para qual dos medicamentos seria o mais efetivo e seguro. No entanto, de acordo com as bulas, existe a contraindicação de oxibutinina para indivíduos idosos e com determinadas comorbidades, como redução da função cognitiva e obstipação grave. Ademais, a maioria dos estudos avaliados apresentou risco de viés elevado, tempo de seguimento curto e resultados heterogêneos. Deste modo, os dados precisam ser interpretados com cautela. Além disso, é importante considerar a relevância clínica dos desfechos avaliados, pois, para a maioria deles em que foi avaliada a redução média de episódios de incontinência urinária/dia, esta redução foi menor que 1 episódio.

Recomendação preliminar: Considerou-se que há muitas incertezas em relação às evidências apresentadas e que a relevância clínica dos tratamentos é muito pequena. Além disso, a frequente ocorrência de eventos adversos próprios dessa classe terapêutica pode afetar ainda mais a rotina dos pacientes acometidos pela IUU. Assim a CONITEC, em 04 de abril de 2019, recomendou a não incorporação no SUS dos antimuscarínicos para Incontinência Urinária de Urgência.



4. CONDIÇÃO CLÍNICA

4.1. ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS

O termo incontinência urinária (IU) refere-se à queixa de qualquer perda de urina, que pode ser involuntária, provocada pelo indivíduo ou descrita por um cuidador (1). A IU é uma condição que afeta dramaticamente a qualidade de vida, comprometendo o bem-estar físico, emocional, psicológico e social. A IU pode acometer indivíduos de todas as idades, de ambos os sexos e de todos os níveis sociais e econômicos. Um estudo na população Norte Americana estimou que 12 milhões de pessoas sofrem de IU naquele país. Estima-se que 200 milhões de pessoas vivam com incontinência ao redor do mundo e que entre 15 e 30 por cento das pessoas acima de 60 anos, que vivem em ambiente domiciliar, apresentam algum grau de incontinência (2, 3). Um estudo brasileiro, realizado em Montes Claros – MG, identificou que prevalência global de IU foi de 28,3%. Entre os homens idosos, identificou-se a prevalência de 23,2%, e entre as mulheres idosas, 31,1%(4). Entretanto, o número exato de pessoas acometidas pode ser muito maior do que as estimativas atuais, porque muitas pessoas não procuram ajuda por vergonha, por acharem que o problema é consequência normal do envelhecimento, ou ainda, por acharem que não existe tratamento.

As mulheres, que têm maior predisposição em ter essa condição (5), apresentam uma menor capacidade de oclusão uretral. Isso ocorre devido ao fato da uretra funcional feminina ser mais curta e a continência depender não somente do funcionamento esfinteriano adequado, mas também de elementos de sustentação uretral (músculos e ligamentos) e transmissão da pressão abdominal para o colo vesical (6) .

4.1.1. INCONTINÊNCIA URINÁRIA AOS ESFORÇOS (IUE)

Ocorre devido a uma deficiência no suporte vesical e uretral que é feito pelos músculos do assoalho pélvico e/ou por uma fraqueza ou lesão do esfíncter uretral. Essa condição leva a perda de urina em situações de aumento da pressão intra-abdominal, tais como, tossir, espirrar, correr, rir, pegar peso, levantar da posição sentada ou até mesmo andar. Em geral, não ocorrem perdas em repouso e durante o sono. Essa situação é bastante mais frequente em mulheres. Em homens sem alterações neurológicas importantes, esse tipo de incontinência ocorre após prostatectomia, onde o mecanismo esfinteriano proximal é removido. Nesses casos, a continência fica dependente do esfíncter uretral estriado e uma lesão parcial ou total deste componente esfinteriano pode levar a IU.



4.1.2. INCONTINÊNCIA URINÁRIA POR URGÊNCIA (IUU)

Ocorre como consequência da hiperatividade detrusora (HD). Denominamos HD quando o músculo detrusor apresenta contração involuntária. Para a preservação da continência urinária é fundamental que a bexiga apresente função normal e a pressão intravesical deve permanecer relativamente baixa e constante durante todo o enchimento. Em pessoas com a sensibilidade vesical preservada, a HD leva a um desejo súbito e imperioso de urinar. Quando a contração vesical supera a capacidade de oclusão uretral gerada pelo esfíncter ocorre a IUU. Várias situações podem levar a hiperatividade detrusora, desde uma infecção urinária que irrita a mucosa vesical até uma alteração, identificável ou não, da inervação vesical. Os sintomas mais comuns associados a IUU são urgência miccional, polaciúria e noctúria.

4.1.3. INCONTINÊNCIA URINÁRIA MISTA

É a combinação da IUE e IUU, ou seja, uma insuficiência de oclusão uretral associada a hiperatividade detrusora.

4.2. TRATAMENTO

4.2.1. TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO

O tratamento da IUU envolve a aplicação de medidas gerais que proporcionem mudanças de hábitos para aliviar os sintomas vesicais e reeducação vesical para treinar habilidades para controlar a IUU.

Dentre as medidas gerais tem-se o diário miccional, orientações para dieta e ingestão hídrica, estratégias para o controle do desejo miccional, treinamento dos músculos do assoalho pélvico (com ou sem biofeedback) e estimulação elétrica.

O treinamento vesical é a terapia de primeira linha para adultos com IUU. Consiste em um programa de educação do paciente com um regime de micção programada com ajuste gradual dos intervalos. Os objetivos específicos são corrigir os hábitos defeituosos de micção freqüente, melhorar o controle sobre a urgência, prolongar os intervalos de micção, aumentar a capacidade da bexiga, reduzir episódios de incontinência e restaurar confiança do paciente(7).

Mudanças de hábitos incluem redução da ingestão de fluídos, cafeína, alimentos ácidos e álcool, além da orientação como perda de peso, cessação do tabagismo e tratamento da constipação(8).

4.2.2. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

4.2.2.1. ANTIMUSCARÍNICOS



No Brasil, os antimuscarínicos atualmente disponíveis (que possuem registro na ANVISA) para o tratamento da bexiga hiperativa são: oxibutinina, tolterodina, solifenacina e darifenacina. A eficácia dos diversos antimuscarínicos é semelhante, sendo as principais diferenças observadas em relação ao esquema de administração e nos efeitos adversos.

Existem cinco subtipos de receptores muscarínicos (M1 a M5) distribuídos em diversos órgãos no corpo humano (9-11). Na bexiga, os receptores muscarínicos encontrados em maior número são os M2, porém os M3 são aqueles relacionados diretamente com a contração vesical.

A oxibutina possui efeitos antimuscarínicos, antiespasmódicos e anestésicos locais. Tem grande afinidade pelos receptores muscarínicos M1 e M3, e também por glândulas salivares, resultando em uma incidência importante de sensação de boca seca com o uso, que acarreta em elevada taxa de abandono do tratamento (12). Está disponível em comprimido de liberação imediata de 5 mg com dose diária recomendada de até 15 mg, de acordo com tolerância e resposta ao tratamento. A oxibutinina em doses ≥ 10 mg/d apresentou um perfil pior de eventos adversos. A indisponibilidade da apresentação em dose única diária representa uma desvantagem em relação aos demais antimuscarínicos.

A tolterodina é um antimuscarínico não seletivo, com maior afinidade pelos receptores vesicais do que pelos receptores das glândulas salivares e intestinais, e, portanto, gerando menor sensação de boca seca e constipação em comparação com a oxibutinina. A apresentação de liberação prolongada tem eficácia superior com menos eventos adversos (13). Está disponível em cápsulas de liberação lenta de 4 mg e a dose diária recomendada é de 4 mg.

O antimuscarínico com maior afinidade para os receptores M1 e M3 e baixa incidência de boca seca é a solifenacina (14, 15). Está disponível em comprimidos de liberação lenta de 5 e 10 mg. A dose diária recomendada é de até 10 mg de acordo com tolerância e resposta ao tratamento.

Já a darifenacina é o antimuscarínico mais seletivo de receptores M3, com pouca afinidade pelos receptores M1 e M2 (14, 16). A darifenacina está disponível em comprimidos de liberação lenta de 7,5 e 15 mg e sua dose diária recomendada é de até 15 mg, de acordo com tolerância e resposta ao tratamento.

4.2.2.2. AGONISTAS B3

Os agonistas dos receptores adrenérgicos beta-3 ($\beta 3$ -AR) melhoram o enchimento vesical, com significativa melhora dos episódios de IU e do número de micções em 24 horas e melhora significativa também da qualidade de vida (17-20).



O único representante da classe, a mirabegrona, de apresentação de 50 mg, promove a redução significativa no número de micções em 24 horas e nos episódios de IUU, levando ao controle do número de micções e também de episódios de IUU, tanto em pacientes nunca tratados, como naqueles com falha ao tratamento medicamentoso prévio com antimuscarínicos (18, 20, 21). Ademais, a mirabegrona apresenta segurança e tolerabilidade semelhante à tolterodina (22).

4.3. OPÇÕES TERAPÊUTICAS DISPONÍVEIS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

Atualmente o SUS não disponibiliza nenhuma opção farmacológica para o tratamento da incontinência urinária. No entanto, várias são as opções de manejo, controle e correção da condição presentes no SIGTAP:

0303150050 - TRATAMENTO DE OUTRAS DOENCAS DO APARELHO URINARIO

0409010499 - TRATAMENTO CIRURGICO DE INCONTINENCIA URINARIA VIA ABDOMINAL

0409020044 - INJECAO DE GORDURA / TEFLON PERI-URETRAL

0409020117 - TRATAMENTO CIRURGICO DE INCONTINENCIA URINARIA

0409070203 - OPERACAO DE BURCH

0409070270 - TRATAMENTO CIRURGICO DE INCONTINENCIA URINARIA POR VIA VAGINAL

0701060018 - BARREIRAS PROTETORAS DE PELE SINTETICA E/OU MISTA EM FORMA DE PO / PASTA E/OU PLACA

5. A TECNOLOGIA

5.1. DESCRIÇÃO

Os agentes antimuscarínicos possuem atividade anticolinérgica e têm alta afinidade pelos receptores muscarínicos na bexiga, especialmente M1 e M3. Isso controla a atividade espasmódica local proporcionando a continência. As fichas técnicas dos antimuscarínicos encontram-se detalhadas mais abaixo.

O cloridrato de oxibutinina exerce seu efeito antiespasmódico diretamente sobre o músculo liso e também inibe a ação muscarínica da acetilcolina sobre a musculatura lisa. O medicamento aumenta a capacidade vesical, diminui a frequência das contrações não-inibidas do músculo detrusor e retarda o desejo inicial de urinar. Além disso, diminui a urgência e a



frequência urinárias, tanto nos episódios de incontinência como nas fases de micção voluntária(23).

A tolterodina é um antagonista competitivo específico dos receptores muscarínicos que apresenta maior seletividade *in vivo* pela bexiga urinária do que pelas glândulas salivares. Um dos metabólitos da tolterodina (derivado 5-hidroximetil) apresenta perfil farmacológico semelhante ao do fármaco inalterado. Nos metabolizadores rápidos, esse metabólito contribui significativamente para a ação terapêutica do fármaco(24).

Solifenacina é um antagonista competitivo dos receptores muscarínicos com seletividade maior para a bexiga urinária que para as glândulas salivares *in vivo*. Receptores muscarínicos têm um papel importante em várias funções principais mediadas colinergicamente, incluindo contrações da musculatura lisa da bexiga urinária e estimulação da secreção salivar(25). É indicada para o alívio dos sintomas de frequência urinária, incontinência urinária ou urgência associados com uma bexiga hiperativa(25).

A darifenacina é um potente antagonista seletivo muscarínico M3, que apresenta seletividade pelo receptor M3 em relação aos receptores M1, M2, M4 e M5 humanos. O receptor M3 é o principal subtipo que controla a contração do músculo detrusor da bexiga urinária(26). É indicada para o tratamento da hiperatividade vesical (bexiga hiperativa ou instável). Os sintomas de bexiga hiperativa incluem urgência, urge-incontinência urinária e aumento da frequência de micção(26).

Nenhum dos antimuscarínicos citados acima encontram-se disponíveis no rol de tecnologias do SUS, não estando presente nos registros do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) e nem na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais mais atualizada (RENAME 2017).

5.2. FICHA TÉCNICA



QUADRO 1. Ficha técnica dos antimuscarínicos avaliados no presente relatório de recomendação

Fármaco	Cloridrato de oxibutinina (5 mg)	Tartarato de tolterodina (4 mg)	Succinato de solifenacina (5 e 10 mg)	Bromidrato de darifenacina (7,5 e 15 mg)
Nome comercial	Retemic®; Incontinol®; Cloridrato de oxibutina (genérico).	Detrusitol® LA	Impere®; Samile®; Urgisin®; Vesicare®; Vexica®; Succinato de solifenacina (genérico).	Enablex®; Fenazic®; Bromidrato de darifenacina (genérico).
Fabricante / Importador	Apsen Farmacêutica S/A (Retemic®); Produtos Farmacêuticos Millet Roux (Incontinol®); Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos (Cloridrato de oxibutina); EMS Sigma Pharma LTDA (Cloridrato de oxibutina).	Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda. Rodovia Presidente Castelo Branco nº 32.501, Km 32,5 CEP 06696-000 - Itapevi – SP	EMS S/A (Impere®; Succinato de solifenacina); Sun Farmacêutica do Brasil LTDA (Samile®); Legran Pharma Indústria Farmacêutica LTDA (Urgisin®; Succinato de solifenacina); Astellas Farma Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos LTDA (Vesicare®; Vexica®); Germed Farmacêutica LTDA (Succinato de solifenacina); Nova Química S/A (Succinato de solifenacina); Ranbaxy Farmacêutica LTDA (Succinato de solifenacina).	Aspen Pharma Indústria Farmacêutica LTDA (Enablex®); Zodiac Produtos Farmacêuticos S.A (Fenazic®; Bromidrato de darifenacina).
Indicação aprovada em bula	Incontinência urinária; Urgência miccional; Noctúria e incontinência urinária em pacientes com bexiga neurogênica espástica não-inibida e bexiga neurogênica reflexa; Coadjuvante no tratamento da cistite de qualquer natureza e na prostatite crônica; Nos distúrbios psicossomáticos da micção; Em crianças de 5 anos de idade ou mais, para a redução dos episódios de enurese noturna.	Bexiga hiperativa, com sintomas de urgência miccional, aumento na frequência de micções, com ou sem urge-incontinência	Alívio dos sintomas de frequência urinária, incontinência urinária ou urgência associados com uma bexiga hiperativa	Tratamento da hiperatividade vesical (bexiga hiperativa ou instável). Os sintomas de bexiga hiperativa incluem urgência, urge-incontinência urinária e aumento da frequência de micção.
Indicação proposta pelo demandante	Tratamento da incontinência urinária de urgência.			
Posologia e forma de administração	A dose usual é de 1 comprimido de 5 mg, 2 a 3 vezes ao dia, por via oral; ou seja, 1	A dose diária total é de 4 mg em dose única diária. A dose diária total pode ser	A dose recomendada é 5 mg uma vez ao dia. Se a dose de 5 mg for bem tolerada,	A dose inicial recomendada é de 7,5 mg ao dia. Para pacientes que necessitam de maior alívio de



Fármaco	Cloridrato de oxibutinina (5 mg)	Tartarato de tolterodina (4 mg)	Succinato de solifenacina (5 e 10 mg)	Bromidrato de darifenacina (7,5 e 15 mg)
	comprimido de 5 mg de 12 em 12 horas ou 1 comprimido de 8 em 8 horas.	diminuída para 2 mg baseado na tolerância individual.	pode ser aumentada para 10 mg uma vez ao dia.	sintomas, a dose pode ser aumentada para 15 mg ao dia, a partir de duas semanas do início do tratamento, com base em respostas individuais. A dose terapêutica máxima diária recomendada é de 15 mg/dia.
Situação da patente	Patente expirada; medicamento já possui genérico.	Sob patente ⁱ . Sem genérico no Brasil.	Patente expirada; Medicamento já possui genérico.	Patente expirada; Medicamento já possui genérico.
Contraindicações (bula)	Contraindicado em casos de hipersensibilidade ao cloridrato de oxibutinina ou a qualquer dos componentes da formulação; é contraindicado para pacientes com glaucoma de ângulo fechado, com obstrução parcial ou total do trato gastrointestinal, íleo paralítico, atonia intestinal dos idosos, megacolon, megacolon tóxico, complicação de colite ulcerativa, colite grave e miastenia grave; ele também é contraindicado em pacientes com estado cardiovascular instável por hemorragia aguda e nos que apresentam uropatia obstrutiva ou retenção urinária; Durante a gravidez.	Hipersensibilidade conhecida à tolterodina ou a qualquer componente da fórmula; Retenção urinária; Glaucoma não-controlado de ângulo estreito.	É contraindicado em pacientes com retenção urinária, retenção gástrica, glaucoma de ângulo-estrito não controlado, e em pacientes que tenham demonstrado hipersensibilidade à substância ativa ou outros componentes do produto.	Hipersensibilidade à darifenacina ou a qualquer um dos excipientes do produto; Retenção urinária; Retenção gástrica; Glaucoma de ângulo estreito não-controlado.

ⁱ Therapeutic formulation for administering tolterodine with controlled release (CA2311755C; US6770295B1); disponível em: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01036>; <https://patents.google.com/patent/CA2311755>; e <https://patents.google.com/patent/US6770295>. Acesso em: 14/08/2018



Fármaco	Cloridrato de oxibutinina (5 mg)	Tartarato de tolterodina (4 mg)	Succinato de solifenacina (5 e 10 mg)	Bromidrato de darifenacina (7,5 e 15 mg)
Precauções e advertências	<p>Cautela em pacientes expostos a altas temperaturas e/ou exercícios físicos intensos por causa da redução da sudorese; Os anticolinérgicos podem causar agitação, confusão mental, sonolência, tontura, alucinações e visão turva que podem diminuir as habilidades física e mental. Por essa razão, os pacientes devem ser avisados para ter cuidado na realização de atividades que exijam atenção, como conduzir veículos ou operar máquinas; Cautela em idosos e em pacientes com neuropatias autonômicas ou com insuficiência hepática ou renal; A administração de anticolinérgicos a pacientes com colite ulcerativa pode suprimir a motilidade intestinal até o ponto de produzir um íleo paralítico, precipitando ou agravando um megacolon tóxico, uma séria complicação da doença; Podem agravar os sintomas do hipertireoidismo, insuficiência coronariana, insuficiência cardíaca congestiva, arritmia cardíaca, taquicardia, hipertensão e hipertrofia prostática; É necessário cuidado em pacientes com hérnia de hiato associada à esofagite de refluxo, pois esta condição pode ser agravada pelos medicamentos anticolinérgicos. Deve ser usado com cautela em pacientes com demência tratados com inibidores da colinesterase, pois pode haver agravamento da doença; Não devem ser utilizados durante a gravidez. Deve haver cautela em mulheres em lactação, idosos e crianças acima de cinco anos; o uso em crianças menores de cinco anos não foi estudado.</p>			
Eventos adversos (bula)	<p>Muito comuns: tontura, sonolência, xerostomia, constipação e náuseas; Comuns: arritmia, dor precordial, hipotensão, edema, rubor, hipertensão, taquicardia, cefaleia, nervosismo, insônia, confusão mental, depressão, fadiga, prurido, xeroderma, hiperglicemia, diarreia, dispepsia, dor abdominal, garganta seca, disfagia, eructação, flatulência, refluxo gastroesofágico, vômitos, infecção do trato urinário, retenção urinária, cistite, disúria, polaciúria, fraqueza, artralgia, dor lombar, dor nos membros inferiores, visão turva, xerofthalmia, ceratoconjuntivite seca, asma, bronquite, tosse, rouquidão, congestão nasal, nasofaringite, infecção do trato respiratório superior, sede aumentada, diminuição da transpiração; Incomuns: anafilaxia, anorexia, ciclopegia, alucinações, disfunção erétil, supressão da lactação, diminuição da memória, midríase, reações psicóticas, intervalo Q-T prolongado, convulsões, glaucoma</p>	<p>Eventos adversos considerados potencialmente relacionados ao fármaco a partir de estudos da tolterodina cápsulas: Infecções e Infestações: sinusite; Distúrbio do Sistema Imune: reações alérgicas; Distúrbio Psiquiátrico: confusão; Distúrbios do Sistema Nervoso: tontura, dor de cabeça e sonolência Distúrbios da Visão: visão anormal (incluindo acomodação anormal) e olhos secos; Distúrbio do Ouvido e Labirinto: vertigem; Distúrbio Vascular: pele ruborizada; Distúrbios Gastrintestinais: boca seca, dor abdominal, constipação, dispepsia, flatulência e refluxo gastroesofágico; Distúrbios Renais e Urinários: disúria e retenção urinária; Distúrbio Geral e no local da administração: fadiga.</p> <p>Os eventos adversos seguintes foram relatados durante a experiência pós-comercialização: Distúrbio do Sistema Imune: reações anafilactoides; Distúrbios Psiquiátricos: desorientação e alucinações; Distúrbio do Sistema Nervoso: distúrbio de memória;</p>	<p>Muito comum: boca seca. Comum: visão borrada, constipação, náusea, dispepsia, dor abdominal. Reação incomum: infecção do trato urinário, cistite, sonolência, disgeusia, olhos secos, secreção no nariz, doenças de refluxo gastroesofágico, garganta seca, pele seca, dificuldade para urinar, fadiga, edema periférico. Reação rara: obstrução do cólon, impactação fecal, retenção urinária</p>	<p>Muito comum: Constipação, boca seca; Comum: Cefaléia, olhos secos, ressecção nasal, dor abdominal, náusea, dispepsia, rash cutâneo, pele seca, prurido, hiperidrose; Incomum: Infecção do trato urinário, Insônia, alteração do pensamento, tontura, disgeusia, sonolência, diminuição da visão, hipertensão arterial, dispneia, tosse, rinite, flatulência, diarreia, ulceração na boca, retenção urinária, distúrbios do trato urinário, dor na bexiga, Disfunção erétil, vaginite, Edema perianal, astenia, edema da face, Aumento de enzimas hepáticas (TGO e/ou TGP); e Lesão acidental.</p>



Fármaco	Cloridrato de oxibutinina (5 mg)	Tartarato de tolterodina (4 mg)	Succinato de solifenacina (5 e 10 mg)	Bromidrato de darifenacina (7,5 e 15 mg)
		Distúrbios Cardíacos: taquicardia, palpitações; Distúrbio Gastrointestinal: diarreia; Distúrbio Pele e Tecidos Subcutâneos: angioedema; Distúrbio Geral e no local da administração: edema periférico.		



6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário dos medicamentos oxibutinina, darifenacina, solifenacina e tolterodina para Incontinência Urinária de Urgência (IUU), visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

6.1. BUSCAS POR EVIDÊNCIAS

Para a condição avaliada, estabeleceu-se a seguinte pergunta de pesquisa, de acordo com o acrônimo PICO, cuja estruturação encontra-se no **Quadro 2** abaixo. Foram realizadas buscas nas bases de dados MedLine (PubMed) e Embase. Os termos utilizados encontram-se no Apêndice I.

QUADRO 2. Eixos norteadores para a elaboração da pergunta de pesquisa de acordo com acrônimo PICO.

População	Indivíduos \geq 18 anos com incontinência urinária de urgência (IUU)
Intervenção	Oxibutinina, tolterodina, solifenacina e darifenacina
Comparador	Oxibutinina, tolterodina, solifenacina e darifenacina, mirabegrona ou placebo
Desfechos (<i>outcomes</i>)	Nº de episódios de IU em 24 horas; Nº de episódios de IUU em 24h; Nº de episódios de urgência; Nº micções em 24 h; eventos adversos

Pergunta de Pesquisa: Qual a eficácia e a segurança dos agentes antimuscarínicos (oxibutinina, tolterodina, solifenacina e darifenacina) no tratamento de pacientes com Incontinência Urinária de Urgência?

Os critérios de inclusão priorizaram estudos com maior rigor metodológico (revisões sistemáticas recentes, com meta-análise direta e/ou indireta de resultados de ensaios clínicos randomizados, e estudos primários do tipo ensaios clínicos randomizados comparativos) que compararam a eficácia e segurança dos antimuscarínicos disponíveis no Brasil (oxibutinina, darifenacina, solifenacina e tolterodina) com outro tratamento e/ou placebo, em pacientes diagnosticados com incontinência urinária de urgência. Somente resumos de congressos de revisões sistemáticas com meta-análise que fornecessem as referências dos estudos incluídos foram considerados.

A busca das evidências na base MEDLINE (via PubMed) e Embase resultou em 3488 referências (1621 no MEDLINE e 1867 no EMBASE). Destas, 902 foram excluídas por estarem



duplicadas. Duas mil quinhentos e oitenta e seis referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, das quais 80 tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade.

Desta forma, 71 referências foram excluídas com as seguintes razões: 62 estudos originais já incluídos nas revisões sistemáticas com meta-análise incluídas neste documento; uma revisão sistemática que utilizou como comparador medicamento não aprovado no país e oito avaliaram preditores de resposta ao tratamento (e não o efeito do tratamento em si).

Ao todo, nove referências foram incluídas (27-35): sete revisões sistemáticas com meta-análises diretas e/ou indiretas (27-33); e dois ensaios clínicos randomizados que não foram incluídos pelas revisão sistemáticas (34, 35) (Apêndice II).

O risco de viés dos estudos foi avaliado de acordo com o delineamento de pesquisa e ferramenta específica, sendo apresentada apenas a conclusão desta avaliação. Se o estudo apresenta baixo risco de viés, significa que não há nenhum comprometimento do domínio avaliado pela respectiva ferramenta. Se o estudo apresenta alto risco de viés, os domínios da ferramenta que estão comprometidos serão explicitados. Ensaios clínicos randomizados foram avaliados pela ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool - ROB(36)* e revisões sistemáticas por meio da ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews - AMSTAR 2(37)*.

6.2. EVIDÊNCIA CLÍNICA

As características gerais dos estudos incluídos, dos participantes e os desfechos de eficácia e segurança encontram-se detalhadas nos Apêndices III e IV.

Os resultados dos estudos foram descritos de acordo com os seguintes desfechos: número de episódios de incontinência urinária em 24 h; número de episódios de incontinência urinária de urgência (IUU) em 24 h; número de episódios de urgência em 24 h; número de micções em 24 h; noctúria em 24 h; volume urinado por micção; taxa de cura e evento adverso.

6.2.1. NÚMERO DE EPISÓDIOS DE INCONTINÊNCIA URINÁRIA EM 24 HORAS

Sete estudos avaliaram o desfecho número de episódios de incontinência urinária em 24 horas, sendo dois deles ECR (35, 38) e os demais revisões sistemáticas(27-30, 32). No geral, esses estudos mostraram que, em relação ao início do seguimento, houve redução do número de episódios de incontinência após a terapia com antimuscarínicos. Esses estudos evidenciaram a superioridade da solifenacina em relação à mirabegrona e à tolterodina e a superioridade dos



antimuscarínicos em relação ao placebo. No geral, não houve diferença em eficácia entre diferentes doses do mesmo antimuscarínico.

Antimuscarínicos versus mirabegrona

Três estudos avaliaram a eficácia dos agentes antimuscarínicos em relação à mirabegrona(27, 28, 38).

O estudos de **Obloza et al. 2017** e **Herschorn et al. 2017** avaliaram a solifenacina em relação à mirabegrona. No estudo de **Obloza et al. 2017**, a solifenacina 5 mg não apresentou diferença em relação à mirabegrona 50 mg, para a redução de episódios de incontinência em 24h (Δ (MIRA) - (SOLI): 0,24 (IC95% -0,26; 0,75)). No entanto, a solifenacina 10 mg foi superior à mirabegrona (Δ (MIRA) - (SOLI): 0,48 (IC95% 0,26; 0,70)). Em **Herschorn et al. 2017**, foi avaliada a associação de mirabegrona em 25 e 50 mg à solifenacina em 5 mg versus monoterapia de mirabegrona. A associação de mirabegrona 25 mg e solifenacina 5 mg foi superior à monoterapia de mirabegrona em 25 mg, evidenciando que existe uma diferença devido à solifenacina (Δ (SOLI+MIRA 25 mg) - (MIRA 25 mg): -0,34 (IC95% -0,58; -0,10), $p=0,001$). Não houve diferença no número de episódios de incontinência em 24h entre a associação mirabegrona 50 mg e solifenacina 5mg e a monoterapia de mirabegrona em 50 mg (Δ (SOLI+MIRA 50 mg) - (MIRA 50 mg): -0,23 (IC95% -0,47; 0,01), $p>0,05$).

Os estudos de **Obloza et al. 2017** e **Sebastianelli et al. 2017** avaliaram a tolterodina em relação à mirabegrona. No estudo de **Obloza et al. 2017**, não houve diferença em episódios de incontinência em 24h entre a mirabegrona 50 mg e a tolterodina 4mg. No estudo de **Sebastianelli et al. 2017**, a mirabegrona 50 mg foi superior à tolterodina 4 mg. No entanto, não houve diferença em episódios de incontinência entre tolterodina e a mirabegrona 100 mg. Cabe ressaltar que existe certa heterogeneidade nesses estudos, haja vista que o estudo de **Obloza et al. 2017** estimou as meta-análises de forma indireta (método de Burcher) e que os valores do teste I^2 , para a meta-análise com diferença significativa, no estudo de **Sebastianelli et al. 2017**, foi superior a 70%.

Antimuscarínico versus placebo

Três estudos avaliaram a eficácia dos agentes antimuscarínicos em relação ao placebo, para a redução do número de episódios de incontinência em 24h (29, 32, 35).

Os estudos de **Fonseca et al. 2016** e **Kuo et al. 2015** avaliaram a eficácia da tolterodina em relação ao placebo para a redução do número de episódios de incontinência em 24h.



Considerando a dose padrão de tolterodina (4 mg), apenas a meta-análise de **Fonseca et al. 2016** mostrou superioridade da tolterodina em relação ao placebo (Δ (TOLT 4 mg) - (PLAC): -0,46 (IC95% -0,83; -0,08), $p=0,02$, 6 ECR). No estudo de **Kuo et al. 2015**, apesar de haver maior redução de episódios de incontinência em 24 h no grupo que recebeu a tolterodina, não houve diferença em relação ao placebo (redução de -0,95 a favor da tolterodina, $p>0,05$).

O estudo de **Luo et al. 2012** avaliou a eficácia da solifenacina 5 mg em relação ao placebo, para a redução de episódios de incontinência em 24 horas. Nesse estudo, a solifenacina promoveu maior redução de episódios de incontinência que o placebo (Δ (SOLI) - (PLAC): -0,51 (IC95% -0,76; -0,26), $p<0,0001$, 7 ECR).

Antimuscarínicos comparados

Dois estudos avaliaram a tolterodina em relação à solifenacina(32) e à oxibutinina(29).

O estudo de **Fonseca et al. 2016**, mostrou que não houve superioridade da tolterodina em relação à oxibutinina (Δ (OXIB) - (TOLT): 0,15 (IC95% -0,64; 0,94), $p=NS$, 3 ECR, I^2 : 73%). É importante ressaltar que essa meta-análise de 3 ECR apresentou alta heterogeneidade.

O estudo de **Luo et al. 2012** evidenciou que a solifenacina foi superior à tolterodina na redução de episódios de incontinência (Δ (SOLI) - (TOLT): -0,51 (IC95% -0,76; -0,26), $p<0,0001$, 7 ECR). Cabe ressaltar que a heterogeneidade dessa meta-análise de 7 ECR foi superior à 50%.

Antimuscarínicos em dosagens diferentes

Dois estudos avaliaram o efeito de diferentes doses do mesmo antimuscarínico na redução de episódios de incontinência em 24 h (29, 32). O estudo de **Fonseca et al. 2016** comparou a tolterodina em 2 mg versus em 1 e 4 mg. Esse estudo concluiu que em nenhum dos casos houve superioridade de uma dose em relação a outra (Δ (TOLT 2 mg) - (TOLT 1 mg): -0,08 (IC95% -0,75; 0,59), $p>0,05$, 2 ECR; e Δ (TOLT 4 mg) - (TOLT 2 mg): -0,11 (IC95% -0,67; 0,45), $p>0,05$, 3 ECR). O estudo de **Luo et al. 2012** comparou a solifenacina nas dosagens de 5 e 10 mg. Esse estudo concluiu que não há superioridade de uma dose em relação à outra na redução de episódios de incontinência em 24h (Δ (SOLI 5 mg) - (SOLI 10 mg): 0,17 (IC95% -0,07; 0,41), $p>0,05$, 3 ECR).

6.2.2. NÚMERO DE EPISÓDIOS DE INCONTINÊNCIA URINÁRIA DE URGÊNCIA EM 24 HORAS

Quatro estudos relataram o desfecho número de episódios de IUU em 24 horas, sendo três revisões sistemáticas (29, 31, 32) e um ECR(35). No geral, esses estudos demonstraram que, independente do tipo de antimuscarínico, houve redução do número de episódios IUU em 24h



após o seguimento. Ademais, estudos que compararam os antimuscarínicos entre si evidenciaram superioridade da solifenacina para esse desfecho. Para esse desfecho não foram encontrados estudos que comparassem os antimuscarínicos à mirabegrona.

Redução do número de episódios de IUU em 24h após o seguimento

O estudo de **Reynolds et al. 2015** evidenciou que, após um tempo mediano de seguimento de 12 semanas, houve redução significativa do número de episódios de IUU em 24h para todos os antimuscarínicos avaliados: oxibutinina liberação imediata (Δ (basal) - (final): 1,61 (IC95% 0,8; 2,42), $p < 0,05$); oxibutinina liberação prolongada (Δ (basal) - (final): 0,53 (IC95% 20,34; 1,41), $p < 0,05$); tolterodina liberação imediata (Δ (basal) - (final): 1,59 (IC95% 1,12; 2,06), $p < 0,05$); tolterodina liberação prolongada (Δ (basal) - (final): 1,67 (IC95% 1,27; 2,08), $p < 0,05$); darifenacina (Δ (basal) - (final): 1,65 (IC95% 0,6; 2,7), $p < 0,05$); e solifenacina (Δ (basal) - (final): 1,47 (IC95% 0,93; 2,02), $p < 0,05$).

Antimuscarínico versus placebo

Dois estudos compararam os antimuscarínicos ao placebo (32, 35). A meta-análise de **Luo et al. 2012** mostrou que a solifenacina 5 mg foi superior ao placebo na redução de episódios de IUU em 24h (Δ (SOLI) - (PLAC): -0,51 (IC95% -0,76; -0,26), $p < 0,0001$, 7 ECR, I^2 : 52%, $p = 0,07$). No ECR de **Kuo et al. 2015**, a tolterodina 4 mg não apresentou diferença significativa em relação ao placebo na redução de episódios de IUU em 24h (Δ (TOLT) - (PLAC): -0,86, $p > 0,05$). Cabe ressaltar que, apesar de o estudo relatar que não houve diferença a nível de linha de base para qualquer variável, os pacientes que receberam placebo apresentaram, na linha de base, uma diferença > 1 episódio de IUU em 24 h em relação ao grupo que recebeu tolterodina. Dessa forma, inicialmente, o grupo de pacientes em uso de tolterodina já apresentava um melhor prognóstico que aqueles que receberam placebo e, por isso, podem ter apresentado menor redução de episódios de IUU em 24h pós seguimento.

Antimuscarínicos comparados

Duas revisões sistemáticas com meta-análise avaliaram a redução de episódios de IUU em 24 h entre diferentes antimuscarínicos (29, 32). A meta-análise de **Fonseca et al. 2016**, que incluiu 2 ECR, mostrou que não houve superioridade da tolterodina em relação à oxibutinina (Δ (OXIB) - (TOLT): -0,49 (IC95% -1,00; 0,03), $p > 0,05$). A meta-análise de **Luo et al. 2012**, a qual incluiu 4 ECR, evidenciou superioridade da solifenacina em relação à tolterodina na redução de



episódios de IUU em 24h (Δ (SOLI) - (TOLT): -0,48 (IC95% -0,56; -0,41), $p < 0,0001$, 4 ECR, I^2 : 0%, $p > 0,05$).

Antimuscarínicos em dosagens diferentes

O estudo de **Luo et al. 2012** comparou a eficácia da solifenacina 10 mg em relação à solifenacina em 5 mg para a redução de episódios de IUU em 24h. De acordo com esse estudo, não houve diferença entre as duas dosagens (Δ (SOLI 5 mg) - (SOLI 10 mg): 0,17 (IC95% -0,07; 0,41), $p > 0,05$, 3 ECR, I^2 : 17%, $p = 0,30$).

6.2.3. NÚMERO DE EPISÓDIOS DE URGÊNCIA EM 24 HORAS

Três estudos avaliaram o desfecho número de episódios de urgência em 24h, sendo dois deles revisões sistemáticas com meta-análise(27, 32) e um ECR(35). Esses estudos mostraram que a solifenacina foi superior à mirabegrona e ao placebo. A tolterodina não obteve diferença em relação à mirabegrona nem ao placebo.

Antimuscarínicos versus mirabegrona

Na meta-análise indireta de **Obloza et al. 2017**, a solifenacina, tanto na dose de 5 mg, quanto na dose de 10 mg, foi superior à mirabegrona 50 mg na redução de episódios de urgência em 24h (Δ (MIRA) - (SOLI 5 mg): 0,69 (IC95% -0,44; 0,94), $p = 0,02$; e Δ (MIRA) - (SOLI 10 mg): 0,99 (IC95% 0,74; 1,24), $p < 0,001$). Nessa mesma meta-análise indireta, a tolterodina não apresentou diferença em relação à mirabegrona para a redução de episódios de urgência em 24h (Δ (MIRA) - (TOLT): -0,21 (IC95% -0,58; 0,16), $p = 0,45$).

Antimuscarínicos versus placebo

A meta-análise de **Luo et al. 2012**, a qual incluiu 7 ECR, evidenciou superioridade da solifenacina em relação ao placebo na redução de episódios de urgência em 24h (Δ (SOLI) - (PLAC): -1,08 (IC95% -1,31; -0,85), $p < 0,0001$). Já o ECR de **Kuo et al. 2015**, evidenciou que não houve diferença entre a tolterodina e o placebo na redução de episódios de urgência em 24h (Δ (TOLT) - (PLAC): -0,25, $p > 0,05$).

Antimuscarínicos comparados

A meta-análise de **Luo et al. 2012**, a qual incluiu cinco ECR, evidenciou superioridade da solifenacina em relação à tolterodina, para a redução de episódios de urgência em 24h (Δ (SOLI) - (TOLT): -0,37 (IC95% -0,51; -0,23), $p < 0,0001$, 5 ECR).

Antimuscarínicos em dosagens diferentes



A meta-análise de **Luo et al. 2012** não evidenciou diferença significativa na redução de episódios de urgência em 24 h, entre as doses de 5 e 10 mg de solifenacina (Δ (SOLI 5 mg) - (SOLI 10 mg): -0,09 (IC95% -0,28; 0,11), $p=NS$, 4 ECR).

6.2.4. NÚMERO DE MICÇÕES EM 24 HORAS

Oito estudos descreveram o desfecho número de micções em 24 horas, sendo dois deles ECR (35, 38) e o restante revisões sistemáticas com meta-análise (27-32). No geral, esses estudos relataram que, após o tempo de seguimento em terapia antimuscarínica, houve redução do número de micções em 24h, independentemente do antimuscarínico utilizado, sendo todos superiores ao placebo. A solifenacina foi superior à mirabegrona e tolterodina.

Redução do número de micções em 24h após o seguimento

Três estudos relataram os valores médios de redução no número de micções em 24 horas, sendo dois deles revisões sistemáticas com meta-análise(30, 31) e um ECR(35).

A meta-análise de **Owen et al. 2016** evidenciou uma redução de -0,72 (IC95% -1,06; -0,36) micções em 24 h, após o seguimento com oxibutinina ($p<0,05$). Como se trata de um resumo de congresso, o trabalho de Owen et al. 2016, não relatou o número de estudos por meta-análise e nem mesmo o período médio de seguimento avaliado.

A meta-análise de **Reynolds et al. 2015**, mostrou que houve redução significativa no número de micções em 24h após o uso de antimuscarínicos (mediana de 12 meses), independentemente do fármaco (Oxibutinina LI Δ (basal) - (final): 2,4 (IC95% 1,46; 3,33), $p<0,05$; oxibutinina LP: Δ (basal) - (final): 1,72 (IC95% 0,68; 2,75), $p<0,05$; tolterodina LI: Δ (basal) - (final): 1,99 (IC95% 1,29; 2,68), $p<0,05$; tolterodina LP: Δ (basal) - (final): 2,14 (IC95% 1,63; 2,64), $p<0,05$; darifenacina: Δ (basal) - (final): 2,18 (IC95% 0,31; 4,05), $p<0,05$; e solifenacina: Δ (basal) - (final): 2,14 (IC95% 1,41; 2,88), $p<0,05$). Para esse estudo também não foi descrito o número de estudos em cada meta-análise.

No ECR de **Kuo et al. 2015**, após 14 semanas de seguimento, houve uma redução média (DP) de 0,98 (3,18) episódios de micção em 24 horas. Não foi informado se esse é um valor estatisticamente significativo.

Antimuscarínico versus mirabegrona

Três estudos avaliaram o desfecho redução do número de micções em 24h entre grupos que receberam antimuscarínicos e mirabegrona, sendo dois deles revisões sistemáticas com meta-análise(27, 28) e um ECR(38).



O estudo de **Obloza et al. 2017** evidenciou superioridade da solifenacina em 5 e 10 mg em relação à mirabegrona, para a redução do número de micções em 24h (Δ (MIRA) - (SOLI 5 mg): 0,43 (IC95% -0,21; 0,65), $p < 0,001$; e Δ (MIRA) - (SOLI): 0,80 (IC95% 0,58; 1,02), $p < 0,001$). No entanto, esse mesmo estudo mostrou não haver diferença significativa entre a tolterodina e a mirabegrona (Δ (MIRA) - (TOLT): 0,10 (IC95% -0,37; 0,57), $p > 0,05$).

A meta-análise de **Sebastianelli et al. 2017** não evidenciou diferença significativa na redução do número de micções em 24h, entre a tolterodina e a mirabegrona em 50 e 100 mg (Δ (MIRA 50 mg) - (TOLT): -0,11 (IC95% -0,26; 0,03), $p = 0,12$, 5 ECR, I^2 : 44%, $p = 0,13$; e Δ (MIRA 100 mg) - (TOLT): -0,08 (IC95% -0,27; 0,11), $p = 0,39$, 3 ECR, I^2 : 0%, $p = 0,74$).

O ECR de **Herschorn et al. 2017** mostrou que a associação de mirabegrona 25 e 50 mg com a solifenacina é superior na redução do número de micções em 24h, em relação à monoterapia de mirabegrona (Δ (SOLI+MIRA 25 mg) - (MIRA 25 mg): -0,48 (IC95% -0,76; -0,21), $p = 0,001$; e Δ (SOLI+MIRA 50 mg) - (MIRA 50 mg): -0,56 (IC95% -0,84; -0,28), $p < 0,001$). Ou seja, existe um efeito benéfico incremental da solifenacina.

Antimuscarínico versus placebo

Três estudos avaliaram a eficácia dos antimuscarínicos versus placebo na redução do número de episódios de micção em 24h. Dois desses estudos avaliaram a tolterodina em relação ao placebo(29, 35) e dois avaliaram a solifenacina em relação ao placebo(29, 32).

O estudo de **Fonseca et al. 2016** evidenciou que, em relação ao placebo, qualquer dosagem de tolterodina (1, 2 ou 4 mg) ou a solifenacina foram superiores para a redução do número de micções em 24h (Δ (TOLT 1 mg) - (PLAC): -0,55 (IC95% -1,08; -0,02), $p = 0,04$, 3 ECR, I^2 : 0%, $p = \text{NS}$; Δ (TOLT 2 mg) - (PLAC): -0,57 (IC95% -0,82; -0,32), $p < 0,0001$, 7 ECR, I^2 : 0%, $p = \text{NS}$; Δ (TOLT 4 mg) - (PLAC): -0,66 (IC95% -0,85; -0,47), $p < 0,0001$, 6 ECR, I^2 : 0%, $p = \text{NS}$; e Δ (SOLI) - (PLAC): -0,77 (IC95% -1,09; -0,45), $p < 0,0001$, 2 ECR, I^2 : 0%, $p = \text{NS}$). Ressalta-se que, com exceção da meta-análise para a solifenacina, todos as demais, em relação à tolterodina, incluíram mais de dois ECR. Ademais, a heterogeneidade nessas análises não foi significativa.

A meta-análise de **Luo et al. 2012**, que incluiu 7 ECR, mostrou que a solifenacina foi superior à tolterodina para a redução do número de micções em 24h (Δ (SOLI) - (PLAC): -1,07 (IC95% -1,39; -0,76), $p < 0,0001$, 7 ECR, I^2 : 57%, $p = 0,04$). É importante ressaltar que existe indicação de heterogeneidade nessa meta-análise, como mostrado pelo valor do teste I^2 .



No ECR de **Kuo et al. 2015**, a tolterodina não apresentou diferença significativa em relação ao placebo para a redução do número de micções em 24h (Δ (TOLT) - (PLAC): -0,01, $p > 0,05$). Cabe ressaltar que, apesar de o estudo relatar que não houve diferenças para quaisquer variáveis basais, entre os grupos tolterodina e placebo, o grupo tolterodina tinha, em média, 1 episódio a menos que o placebo já na linha de base, caracterizando esse grupo como sendo de melhor prognóstico em relação ao placebo, o que pode ter sido responsável pela não diferença entre grupos.

Antimuscarínicos comparados

Três estudos compararam os antimuscarínicos entre si para o desfecho número de micções em 24 h.

A meta-análise de **Fonseca et al. 2016** incluiu 4 ECR e mostrou que a tolterodina não apresenta diferença significativa em relação à oxibutinina para a redução do número de micções em 24h (Δ (OXIB) - (TOLT): 0,00 (IC95% -0,01; 0,01), $p = \text{NS}$, 4 ECR, I^2 : 18%, $p > 0,05$).

Na meta-análise de **Luo et al. 2012**, a qual incluiu 5 ECR, a solifenacina promoveu maior redução média no número de micções em 24h, que a tolterodina (Δ (SOLI) - (TOLT): -0,06 (IC95% -0,12; -0,01), $p = 0,02$, 5 ECR, I^2 : 20%, $p > 0,05$).

Antimuscarínicos em diferentes doses

A revisão sistemática de **Fonseca et al. 2016** avaliou diferentes doses de tolterodina (1, 2 e 4 mg) quanto ao número de micções em 24h. Esse estudo mostrou que não há diferença entre as doses de tolterodina quanto à redução no número de micções/dia (Δ (TOLT 2 mg) - (TOLT 1 mg): 0,04 (IC95% -0,46; 0,54), $p > 0,05$, 3 ECR; e Δ (TOLT 4 mg) - (TOLT 2 mg): -0,73 (IC95% -1,64; 0,18), $p > 0,05$, 3 ECR, I^2 : 86%, $p = 0,0008$). Cabe ressaltar que, para a comparação entre as doses de 2 e 4 mg, existe indicação de alta heterogeneidade de acordo com o resultado do teste I^2 .

Ademais, o estudo de **Luo et al. 2012**, uma meta-análise de 4 ECR, mostrou que houve maior redução no número de micções/dia com a solifenacina em 10 mg, em relação à solifenacina em 5 mg (Δ (SOLI 5 mg) - (SOLI 10 mg): 0,29 (IC95% 0,25; 0,34), $p < 0,0001$).

6.2.5. NOCTÚRIA EM 24 HORAS

Dois estudos avaliaram o desfecho noctúria em 24 h, sendo uma revisão sistemática com meta-análise(32) e um ECR(35). No geral, esses estudos demonstraram que os indivíduos em



uso de solifenacina apresentam menos episódios de noctúria em 24 h em relação ao placebo e à tolterodina. Não existe diferença significativa entre as doses de 5 e 10 mg de solifenacina.

Antimuscarínico versus placebo

O estudo de **Luo et al. 2012** evidenciou que pacientes em uso de solifenacina, em relação ao placebo, apresentam menos episódios de noctúria em 24h (Δ (SOLI) - (PLAC): -0,14 (IC95% -0,25; -0,04), $p=0,007$). Já o ECR de **Kuo et al. 2015** mostrou não haver diferença significativa entre tolterodina e placebo (Δ (TOLT) - (PLAC): -0,06 (DP 0,18), $p>0,05$).

Antimuscarínicos comparados

A revisão sistemática de **Luo et al. 2012** mostrou que a solifenacina ocasiona menos episódios de noctúria em 24h que a tolterodina (Δ (SOLI) - (TOLT): -0,07 (IC95% -0,10; -0,05), $p<0,0001$).

Antimuscarínicos em diferentes doses

A meta-análise de **Luo et al. 2012** mostrou que não existe diferença, entre as doses de solifenacina de 5 e 10 mg, quanto ao número de episódios de noctúria em 24h (Δ (SOLI 5 mg) - (SOLI 10 mg): 0,02 (IC95% -0,17; 0,22), $p>0,05$).

6.2.6. VOLUME URINADO POR MICÇÃO

Quatro estudos reportaram o desfecho volume urinado por micção, sendo dois deles revisões sistemáticas (27, 32) e outros dois ECR (38, 39). Os estudos mostram que a mirabegrona é superior à solifenacina, promovendo maior volume urinado. Em comparação a tolterodina, não houve diferença. Já a solifenacina promove maior volume urinado em relação ao placebo e à tolterodina.

Antimuscarínicos versus mirabegrona

Uma revisão sistemática e um ECR avaliaram o desfecho volume urinado em 24h, para a comparação antimuscarínicos versus mirabegrona(27, 38).

A revisão sistemática de **Obloza et al. 2017**, por meio de uma meta-análise indireta, evidenciou que a mirabegrona promove maior volume urinado em relação à solifenacina nas doses de 5 e 10 mg (Δ (MIRA) - (SOLI 5 mg): -11,21 mL (IC95% -17,57; -4,85), $p<0,001$; e Δ (MIRA) - (SOLI 10 mg): -18,94 mL (IC95% -25,41; -12,48), $p<0,001$).

O ECR de **Herschorn et al. 2017**, mostrou que, tanto a combinação da solifenacina 5 mg com a mirabegrona de 25 mg, quanto com a mirabegrona de 50 mg promovem maior volume



urinado em 24h do que as monoterapias de mirabegrona de 25 e 50 mg (Δ (SOLI+MIRA 25 mg) - (MIRA 25 mg): 21,52 mL (IC95% 15,35; 27,68), $p < 0,001$; e Δ (SOLI+MIRA 50 mg) - (MIRA 50 mg): 17,74 mL (IC95% 11,58; 23,90), $p < 0,001$).

Antimuscarínicos versus placebo

Três estudos, sendo uma revisão sistemática e dois ECR, avaliaram o desfecho volume urinado em 24h, para a comparação antimuscarínicos versus placebo (32, 35, 38).

Nos estudos de **Luo et al. 2012** e **Herschorn et al. 2017**, a solifenacina promoveu maior volume urinado em 24h que o placebo. Essa diferença foi de Δ (SOLI) - (PLAC): 28,78 mL (IC95% 23,70; 33,86), $p < 0,0001$, para o estudo de **Luo et al. 2012**. O estudo de **Herschorn et al. 2017** apenas cita que a diferença foi significativa em relação ao placebo ($p < 0,05$), porém não mostra o valor de diferença entre os grupos.

O ECR de **Kuo et al. 2015** evidencia que não houve diferença entre tolterodina e placebo quanto ao volume urinado em 24h (Δ (TOLT) - (PLAC): 7,59 (6,69), $p > 0,05$).

Antimuscarínicos comparados e em diferentes doses

A revisão sistemática de **Luo et al. 2012** foi o único o estudo a relatar o desfecho de volume urinado em 24h para a comparação entre antimuscarínicos. De acordo com esse estudo, a solifenacina promove maior volume urinado em 24h do que a tolterodina (Δ (SOLI) - (TOLT): 10,86 (IC95% 7,38; 14,34), $p < 0,0001$).

6.2.7. TAXA DE CURA

Dois estudos relataram desfechos relacionados com a taxa de cura. Um deles é a revisão sistemática de **Madden et al. 2012**, que analisou conjuntamente os antimuscarínicos em relação ao placebo e os antimuscarínicos novos (solifenacina, fesoterodina e tróspio) versus os tradicionais (oxibutinina e tolterodina). O outro estudo é o ECR de **Herschorn et al. 2017**, que relatou os desfechos de cura para a solifenacina 5 mg em relação ao placebo.

Antimuscarínicos versus placebo

Na revisão sistemática de **Madden et al. 2012**, a probabilidade de ficar sem incontinência por 3 dias é 1,82 vezes maior nos indivíduos que recebem antimuscarínicos do que placebo (sem episódios de incontinência por 3 dias seguidos no diário: OR: 1,82 (IC95% 1,62; 2,03), $p < 0,0001$, 10 ECR, I^2 : 51%, $p = 0,03$). No entanto, cabe ressaltar que a análise tem a indicação de heterogeneidade significativa.



Já no estudo de **Herschorn et al. 2017**, a probabilidade de ficar sem incontinência por 3 dias é 1,34 vezes maior naqueles pacientes em uso de solifenacina que placebo, porém a diferença não foi significativa (sem episódios de incontinência por 3 dias seguidos no diário: OR: 1,34 (IC95% 0,99; 1,79), $p>0,05$). No entanto, esse mesmo estudo evidencia que a probabilidade de normalização da frequência urinária é 1,87 vezes maior em quem recebe a solifenacina do que em quem recebe placebo (OR: 1,87 (IC95% 1,38; 2,54), $p<0,001$).

Antimuscarínicos comparados

O estudo de **Luo et al. 2012** mostrou que não há diferença na proporção de indivíduos sem episódios de incontinência por 3 dias seguidos no diário entre aqueles que recebem oxibutinina LI e oxibutinina LP (OR: 0,92 (IC95% 0,54; 1,56), $p>0,05$, 2 ECR).

Ademais, esse mesmo estudo mostrou que a probabilidade de estar sem episódios de incontinência por 3 dias seguidos no diário é 1,28 vezes maior naqueles indivíduos em uso de novos antimuscarínicos, em relação aos tradicionais (OR: 1,28 (IC95% 1,12; 1,47), $p<0,05$, 4 ECR).

6.2.8. EVENTOS ADVERSOS

Apenas dois dos estudos incluídos avaliaram de forma comparativa a frequência de eventos adversos entre os antimuscarínicos e desses em relação ao placebo (29, 32). Portanto, o foco será na descrição desses estudos. Para mais detalhes veja o Apêndice IV.

O evento adverso mais proeminente foi a boca seca, sendo significativa para todos os antimuscarínicos em relação ao placebo. Observou-se que esse evento foi mais recorrente com a oxibutinina, porém como essa não foi comparada a todos os demais antimuscarínicos, (RR: 1,49 (IC95% 1,06; 2,10), $p=0,02$, 4 ECR, I^2 : 84%, $p=0,0003$ em relação à tolterodina) (29). As comparações entre tolterodina 4 e 2 mg e entre solifenacina 5 e 10 mg, demonstraram risco diminuído de boca seca a favor da dose menor, sendo indicativo de um efeito dose-resposta.

Demais eventos frequentes em indivíduos que receberam antimuscarínicos foram constipação e alteração da visão. A meta-análise de **Luo et al. 2012** mostra que a chance de constipação em usuários de solifenacina é maior em relação ao placebo e à tolterodina. O efeito dose-resposta é presente nesse caso, haja vista que a chance de constipação é maior na dosagem de solifenacina de 10 mg do que na de 5 mg. Adicionalmente, indivíduos em uso da solifenacina tem maior chance de alteração na visão em relação ao placebo e à tolterodina. No estudo de **Fonseca et al. 2016** existe maior chance de constipação com a tolterodina em relação ao placebo, porém isso não é observado com a solifenacina. Isso se deve, provavelmente, ao fato de esse estudo ser uma meta-análise indireta.



7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

7.1. PARÂMETROS UTILIZADOS

A Análise de impacto orçamentário adotou a perspectiva do SUS e um horizonte temporal de cinco anos (2019-2023). A análise de custo-efetividade também adotou a perspectiva do SUS, porém os resultados foram analisados considerando um horizonte temporal de 12 meses (2019), baseado nos resultados de uma revisão sistemática com meta-análise em rede (40). Optamos por manter a ACE restrita a um horizonte temporal de um ano apenas, pois haveria muita incerteza ao extrapolar os dados para horizontes temporais maiores, uma vez que os mesmos foram obtidos de estudos primários com duração de um ano.

O custo dos tratamentos medicamentosos limitou-se ao valor de aquisição dos medicamentos, (oxibutinina, tolterodina, solifenacina, darifenacia e mirabegrona) obtidos do Banco de Preços em Saúde (BPS)ⁱⁱ, considerando os valores de média ponderada para compras realizadas entre 08/03/2018 e 08/03/2019. Para os antimuscarínicos solifenacina e darifenacia, os quais possuem mais de uma concentração disponível, o valor apresentado considera a média dos preços para as concentrações diferentes. A mirabegrona, apesar de disponível em comprimidos de 25 mg, foi considerada apenas na concentração de 50 mg, que é a recomendada para o tratamento de bexiga hiperativa (41, 42).

Os custos unitários, mensal e anual dos antimuscarínicos e da mirabegrona estão exibidos no **Quadro 3** abaixo.

QUADRO 3. Custos unitários, mensal e anual dos antimuscarínicos e da mirabegrona.

Medicamentos	Posologia máxima/dia	Apresentações disponíveis	Quantidade/mês	Preço unitário	Custo mensal	Custo anual
Tolterodina 4 mg	4	Caixa com 30 caps. liberação prolongada	30	R\$ 10,54	R\$316,20	R\$3.794,40
Solifenacina 10 mg	10	Caixa com 30 comp. liberação prolongada de 5 ou 10 mg	30	R\$ 3,05	R\$ 91,50	R\$ 1.098,00
Oxibutinina 10 mg	15	Caixa com 60 comp. de liberação imediata de 5 mg	90	R\$ 0,60	R\$ 54,00	R\$ 648,00
Mirabegrona 50 mg	50	Caixa com 30 comp. de liberação prolongada 50 mg	30	R\$ 5,82	R\$ 174,60	R\$ 2.095,20

ii Acesso ao BPS disponível em: bps.saude.gov.br; Acesso em: 08/03/2019



Medicamentos	Posologia máxima/dia	Apresentações disponíveis	Quantidade/mês	Preço unitário	Custo mensal	Custo anual
Darifenacina 15 mg	15	Caixa com 7, 14, 28, 56, 98 comp. de liberação prolongada de 15 mg	30	R\$ 4,27	R\$ 128,10	R\$ 1.537,20

Caps: Cápsulas; Comp: Comprimidos

Os dados quantitativos para a população elegível, maior de 15 anos de idade, para ambos os sexos, foram obtidos de projeções, desde 2019 até 2023, publicadas no site do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (43).

Como forma de estimar a população com IUU elegível a cada ano, foram utilizados dados de prevalência da condição, obtidos de uma revisão sistemática de prevalência(44). Utilizamos o valor médio da prevalência para cada faixa etária e variamos, em análise de sensibilidade, os limites inferiores e superiores do intervalo de confiança para a prevalência em cada faixa etária. Uma limitação, quanto aos valores de prevalência utilizados, é que precisamos extrapolar os valores da faixa etária de 20-39 anos, para a faixa etária de 15-19 anos, pois esse valor não estava disponível. Acreditamos que essa extrapolação, apesar de gerar um efeito incerto, não acarretará perda de rigor metodológico drástico, pois a prevalência de IUU, na faixa etária de 15-19 anos, é muito baixa. Os valores de prevalência utilizados são relatados no **Quadro 4** a seguir.

QUADRO 4. Médias de prevalências de incontinência urinária de urgência por faixa etária

Faixa etária	Homens			Mulheres			Fonte
	IC inferior (%)	IC superior (%)	Média	IC inferior (%)	IC superior (%)	Média	
15-19	2	2,4	2,2	1	6	3,5	7
20-39	2	2,4	2,2	1	6	3,5	7
40-49	2	19	10,5	4	11	7,5	7
60-79	2,8	23,2	13	3	16	9,5	7
80 ou +	7,6	22	14,8	3	30	16,5	7

Para estimar a população total com IUU a ser atendida pelo SUS, o quantitativo da população foi combinado às prevalências, para cada faixa etária, e ao escalonamento progressivo da taxa de cobertura (taxa de difusão). A taxa de cobertura populacional foi de 10, 30, 50, 80 e 100%, respectivamente, para os anos de 2019, 2020, 2021, 2022 e 2023. A população com IUU considerada a cada ano está exibida no **Quadro 5** a seguir.



QUADRO 5. Projeção (2019-2023) do número de pacientes atendidos no SUS de acordo com a taxa de difusão da tecnologia/cobertura dos pacientes por faixa etária e ano.

Faixa etária	2019	2020	2021	2022	2023
15-19	45.638	134.439	220.335	347.728	429.462
20-39	48.836	146.458	243.595	387.922	481.989
40-59	116.582	356.231	604.487	984.321	1.251.496
60-79	68.780	214.036	369.962	613.690	794.683
80 ou +	67.637	211.218	366.021	608.575	790.838
Total	347.472	1.062.383	1.804.400	2.942.235	3.748.467

7.2. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A AIO considerou a perspectiva do SUS e um horizonte temporal de 5 anos (2019 a 2023). Para essa análise, foram considerados seis cenários:

1. Cenário 1: Todos os medicamentos (oxibutinina, solifenacina, tolterodina, darifenacina e mirabegrona) seriam incorporados. A população total foi definida pelo total de pacientes com IUU elegíveis a cada ano versus um *market share*ⁱⁱⁱ definido para cada substância (45) (**Quadro 6**);
2. Cenários 2-6: Apenas um dos medicamentos seria incorporado. A população total elegível, para cada um dos medicamentos, foi o total a cada ano exibido no **Quadro 5** acima;

QUADRO 6. *Market share* dos anticolinérgicos e mirabegrona

Alternativas terapêuticas	Market Share (2014)	Market share - Estimado	Fonte
Tolterodina	27	0,33	4
Solifenacina	23	0,28	4
Oxibutinina	14	0,17	4
Mirabegrona	14	0,17	4
Darifenacina	3	0,04	4
Total	81	1	4

Sendo assim, as populações elegíveis, de acordo com cada um dos cenários acima, encontram-se exibidas no **Quadro 7** e no **Quadro 8**.

QUADRO 7. Projeção do número de pacientes atendidos no SUS por ano e medicamentos, considerando a incorporação de todos os medicamentos.

Alternativas terapêuticas	2019	2020	2021	2022	2023
Tolterodina	115.824	354.128	601.467	980.745	1.249.489
Solifenacina	98.665	301.664	512.360	835.449	1.064.380
Oxibutinina	60.057	183.622	311.872	508.534	647.883
Mirabegrona	59.070	180.605	306.748	500.180	637.239
Darifenacina	12.869	39.348	66.830	108.972	138.832

ⁱⁱⁱ Fração de mercado específica para cada um dos fármacos avaliados, sendo que a soma das proporções de cada um é igual a 100%.



QUADRO 8. Cenário 2 - projeção de pacientes atendidos no sus por ano e medicamento.

Alternativa terapêutica	2019	2020	2021	2022	2023
Considerando qualquer uma das alternativas terapêuticas (tolterodina, solifenacina, oxibutinina, mirabegrona, darifenacina)	347.472	1.062.383	1.804.400	2.942.235	3.748.467

7.2.1. CENÁRIO 1: TODOS OS MEDICAMENTOS INCORPORADOS

Considerando os valores médios de prevalência de IUU, no cenário 1, no qual todos os medicamentos seriam incorporados, os custos anuais seriam de R\$ 730.280.585,74; R\$ 2.232.804.863,31; R\$ 3.792.298.202,16; R\$ 6.183.681.271,69; e R\$ 7.878.135.404,87, respectivamente nos anos de 2019, 2020, 2021, 2022 e 2023. Ao final de cinco anos, o custo total seria de R\$ 20.817.200.327,76 (**Quadro 9**).



QUADRO 9. Custo da incorporação de todos os medicamentos

Medicamentos	2019	2020	2021	2022	2023
Tolterodina 4 mg	R\$ 439.482.815,54	R\$ 1.343.701.841,52	R\$ 2.282.204.845,38	R\$ 3.721.339.042,51	R\$ 4.741.061.444,83
Solifenacina 10 mg	R\$ 108.334.104,68	R\$ 331.227.367,29	R\$ 562.571.754,53	R\$ 917.323.542,88	R\$ 1.168.688.805,80
Oxibutinina 10 mg	R\$ 38.916.884,36	R\$ 118.986.880,34	R\$ 202.092.775,68	R\$ 329.530.339,00	R\$ 419.828.337,94
Mirabegrona 50 mg	R\$ 123.764.031,60	R\$ 378.403.776,66	R\$ 642.698.332,26	R\$ 1.047.977.091,65	R\$ 1.335.144.077,85
Darifenacina 15 mg	R\$ 19.782.749,55	R\$ 60.484.997,50	R\$ 102.730.494,31	R\$ 167.511.255,66	R\$ 213.412.738,45
Total	R\$ 730.280.585,74	R\$ 2.232.804.863,31	R\$ 3.792.298.202,16	R\$ 6.183.681.271,69	R\$ 7.878.135.404,87



7.2.2. CENÁRIOS 2-6: APENAS UM DOS MEDICAMENTOS SERIA INCORPORADO

No cenário 2 (com a incorporação apenas da tolterodina), os custos variaram de R\$ 1.318.448.446,62, em 2019, até R\$ 14.223.184.334,50 em 2023. Nesse cenário, o custo final após 5 anos foi de R\$ 37.583.369.969,35, sendo a alternativa mais onerosa em um cenário de 100% de uso.

No cenário 3 (com a incorporação apenas da solifenacina), os custos variaram de R\$ 381.524.455,62, em 2019, até R\$ 4.115.817.098,69 em 2023. Nesse cenário, o custo final após 5 anos foi de R\$ 10.875.643.112,57.

No cenário 4 (com a incorporação apenas da oxibutinina), os custos variaram de R\$ 225.161.973,81, em 2019, até R\$ 2.429.006.812,34 em 2023. Esse cenário é o menos oneroso, dentre aqueles que consideraram a incorporação de apenas um dos medicamentos, com um custo total de R\$ 6.418.412.328,73, ao final de cinco anos.

No cenário 5 (com a incorporação apenas da mirabegrona), os custos variaram de R\$ 728.023.715,31, no primeiro ano, até R\$ 7.853.788.693,25 em 2023. Nesse cenário, o custo final após 5 anos foi de R\$ 20.752.866.529,56, sendo, praticamente, o dobro do custo total com a solifenacina.

No cenário 6 (com a incorporação apenas da darifenacina), os custos variaram de R\$ 435.134.237,86, no ano de 2019, até R\$ 5.762.143.938,17. O custo final total após 5 anos seria de R\$ 15.225.900.357,60.

Os valores de impacto orçamentário para os cenário 2-6 encontram-se no **Quadro 10**.



QUADRO 10. Cenários 2 a 6, com a incorporação de apenas um dos medicamentos.

Parâmetros	CENÁRIOS 2 - 6, CUSTO DOS MEDICAMENTOS/ANO				
	2019	2020	2021	2022	2023
CENÁRIO 2 - Tolterodina 4mg	R\$ 1.318.448.446,62	R\$ 4.031.105.524,55	R\$ 6.846.614.536,14	R\$ 11.164.017.127,53	R\$ 14.223.184.334,50
CENÁRIO 3 - Solifenacina 10mg	R\$ 381.524.455,62	R\$ 1.166.496.380,44	R\$ 1.981.230.961,60	R\$ 3.230.574.216,22	R\$ 4.115.817.098,69
CENÁRIO 4 - Oxibutinina 10mg	R\$ 225.161.973,81	R\$ 688.424.093,38	R\$ 1.169.251.059,30	R\$ 1.906.568.389,90	R\$ 2.429.006.812,34
CENÁRIO 5 - Mirabegrona 50mg	R\$ 728.023.715,31	R\$ 2.225.904.568,59	R\$ 3.780.578.425,08	R\$ 6.164.571.127,35	R\$ 7.853.788.693,25
CENÁRIO 6 - Darifenacina 15mg	R\$ 534.134.237,86	R\$ 1.633.094.932,62	R\$ 2.773.723.346,24	R\$ 4.522.803.902,71	R\$ 5.762.143.938,17



7.2.3. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE

Como os valores de prevalência de IUU variam muito, considerando a literatura publicada (46-51), foi feita uma análise de sensibilidade de modo a variar a prevalência entre os limites inferiores e superiores dos intervalos de confiança, os quais estão disponibilizados no **Quadro 4** acima.

7.2.3.1. CENÁRIOS COM PREVALÊNCIA REDUZIDA

No cenário 1, no qual todos os medicamentos seriam incorporados, o custo foi de R\$ 7.768.741.865,86, após cinco anos. Esse valor representa uma redução de R\$ 13.048.458.461,91 em relação às estimativas realizadas com a prevalência média (**Quadro 11**).

Considerando os cenários de 2-6, nos quais apenas um dos medicamentos seriam incorporados, houve reduções de R\$ 23.945.980.899,90; R\$ 6.929.339.823,97; R\$ 2.472.109.040,13; R\$ 13.222.543.532,96; e 9.701.075.753,56, respectivamente para tolterodina, solifenacina, oxibutinina, mirabegrona e darifenacina, considerando a estimativa com prevalência reduzida, em relação à estimativa com prevalência média, após cinco anos (**Quadro 12**).



QUADRO 11. Cenário 1 - custo dos medicamentos/ano considerando prevalência reduzida de IUU

Medicamentos	2019	2020	2021	2022	2023
Tolterodina 4mg	R\$ 161.734.807,98	R\$ 492.038.901,01	R\$ 831.588.373,11	R\$ 1.349.420.850,05	R\$ 1.711.013.424,33
Solifenacina 10mg	R\$ 137.774.095,69	R\$ 121.289.369,97	R\$ 204.989.543,80	R\$ 332.637.123,59	R\$ 421.771.001,89
Oxibutinina 10mg	R\$ 83.862.493,03	R\$ 43.570.807,17	R\$ 73.638.439,11	R\$ 119.493.307,40	R\$ 151.512.890,20
Mirabegrona 50mg	R\$ 82.484.752,07	R\$ 138.564.503,41	R\$ 234.186.016,04	R\$ 380.014.323,26	R\$ 481.843.457,88
Darifenacina 15mg	R\$ 17.970.534,22	R\$ 22.148.493,65	R\$ 37.432.873,22	R\$ 60.742.431,26	R\$ 77.019.052,52
Total	R\$ 483.826.682,98	R\$ 817.612.075,21	R\$ 1.381.835.245,28	R\$ 2.242.308.035,56	R\$ 2.843.159.826,82

QUADRO 12. Cenários 2 - 6, custo dos medicamentos/ano considerando prevalência reduzida

	2019	2020	2021	2022	2023
CENÁRIO 2 - Tolterodina 4mg	R\$ 485.204.423,94	R\$ 1.476.116.703,03	R\$ 2.494.765.119,34	R\$ 4.048.262.550,15	R\$ 5.133.040.272,99
CENÁRIO 3 - Solifenacina 10mg	R\$ 140.405.454,74	R\$ 427.149.520,33	R\$ 721.919.697,72	R\$ 1.171.461.174,38	R\$ 1.485.367.441,43
CENÁRIO 4 - Oxibutinina 10mg	R\$ 82.862.235,59	R\$ 252.088.241,50	R\$ 426.050.969,15	R\$ 691.354.135,70	R\$ 876.610.293,30
CENÁRIO 5 - Mirabegrona 50mg	R\$ 267.921.228,40	R\$ 815.085.314,20	R\$ 1.377.564.800,25	R\$ 2.235.378.372,09	R\$ 2.834.373.281,67
CENÁRIO 6 - Darifenacina 15mg	R\$ 196.567.636,64	R\$ 598.009.328,46	R\$ 1.010.687.576,81	R\$ 1.640.045.644,13	R\$ 2.079.514.418,00



7.2.3.2. CENÁRIOS COM PREVALÊNCIA AUMENTADA

No cenário 1, no qual todos os medicamentos seriam incorporados, o custo foi de R\$ 35.034.507.026,43, após cinco anos. Esse valor representa um aumento de R\$ 14.217.306.698,67 em relação às estimativas realizadas com a prevalência média (**Quadro 13**).

Considerando os cenários de 2-6, nos quais apenas um dos medicamentos seriam incorporados, houve aumentos de R\$ 23.945.980.899,90; R\$ 6.929.339.823,97; R\$ 4.089.446.453,49; R\$ 13.222.543.532,96; e R\$ 9.701.075.753,56, respectivamente para tolterodina, solifenacina, oxibutinina, mirabegrona e darifenacina, considerando a estimativa com prevalência elevada, em relação à estimativa com prevalência média, após cinco anos (**Quadro 14**).



QUADRO 13. Cenário 1 - custo dos medicamentos/ano considerando prevalência aumentada de IUU.

Medicamentos	2019	2020	2021	2022	2023
Tolterodina 4mg	R\$ 717.230.823,10	R\$ 2.195.364.782,03	R\$ 3.732.821.317,65	R\$ 6.093.257.234,97	R\$ 7.771.109.465,34
Solifenacina 10mg	R\$ 610.974.404,87	R\$ 541.165.364,60	R\$ 920.153.965,26	R\$ 1.502.009.962,17	R\$ 1.915.606.609,72
Oxibutinina 10mg	R\$ 371.897.463,83	R\$ 194.402.953,50	R\$ 330.547.112,25	R\$ 539.567.370,59	R\$ 688.143.785,67
Mirabegrona 50mg	R\$ 365.787.719,78	R\$ 618.243.049,91	R\$ 1.051.210.648,49	R\$ 1.715.939.860,04	R\$ 2.188.444.697,82
Darifenacina 15mg	R\$ 79.692.313,68	R\$ 98.821.501,36	R\$ 168.028.115,39	R\$ 274.280.080,05	R\$ 349.806.424,38
Total	R\$ 2.145.582.725,26	R\$ 3.647.997.651,40	R\$ 6.202.761.159,04	R\$ 10.125.054.507,81	R\$12.913.110.982,93

QUADRO 14. Cenários 2 - 6, custo dos medicamentos/ano considerando prevalência aumentada de IUU

Cenário	2019	2020	2021	2022	2023
CENÁRIO 2 - Tolterodina 4mg	R\$ 2.151.692.469,31	R\$ 6.586.094.346,08	R\$ 11.198.463.952,94	R\$ 18.279.771.704,91	R\$ 23.313.328.396,02
CENÁRIO 3 - Solifenacina 10mg	R\$ 622.643.456,49	R\$ 1.905.843.240,56	R\$ 3.240.542.225,47	R\$ 5.289.687.258,06	R\$ 6.746.266.755,96
CENÁRIO 4 - Oxibutinina 10mg	R\$ 367.461.712,03	R\$ 1.124.759.945,25	R\$ 1.912.451.149,46	R\$ 3.121.782.644,10	R\$ 3.981.403.331,39
CENÁRIO 5 - Mirabegrona 50mg	R\$ 1.188.126.202,22	R\$ 3.636.723.822,98	R\$ 6.183.592.049,91	R\$ 10.093.763.882,60	R\$ 12.873.204.104,82
CENÁRIO 6 - Darifenacina 15mg	R\$ 871.700.839,08	R\$ 2.668.180.536,79	R\$ 4.536.759.115,66	R\$ 7.405.562.161,29	R\$ 9.444.773.458,35



7.3. ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE

7.3.1. PARÂMETROS GERAIS

A análise de custo-efetividade considerou a perspectiva do SUS e o horizonte temporal de um ano, pois os dados de eficácia vieram de estudos conduzidos com seguimento de 12 meses (40).

O cenário base considerou os suportes fornecidos pelo SUS no acompanhamento/controle da incontinência urinária, como as consultas médicas e de enfermagem e exames bioquímicos. Como forma de deixar o valor das consultas mais representativos do cenário clínico real, os valores para esses procedimentos foram retirados da Relação Anual de Informações Sociais (RAIS)^{iv}. Os valores para os exames bioquímicos foram retirados do Sistema de Gerenciamento da Tabela de procedimentos, medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) (**Quadro 15**). Todos esses dados foram baseados em uma frequência trimestral, que é o tempo de renovação dos laudos de solicitação da avaliação e autorização de medicamentos (LME), no âmbito do Componente Especializado da Assistência farmacêutica.

QUADRO 15. Outros custos para acompanhamento do tratamento.

Parâmetros	quantidade/3 meses*	Custo unitário	Custo trimestral	Custo anual
Consulta médica	30 min./consulta	166,25	166,25	665,00
Enfermeira	30 min./consulta	63,33	63,33	253,32
Análise de caracteres físicos, elementos e sedimento da urina	1	3,70	3,70	14,80
Urocultura	1	5,62	5,62	22,48
Creatinina sérica	1	1,85	1,85	7,40
Glicemia	1	1,85	1,85	7,40
Avaliação urodinâmica completa	1	7,62	7,62	7,62
Fralda (6 fraldas/dia)	180	0,8426	151,67	1820,02

*Tempo de renovação da LME

Dessa forma, o gasto com suporte e monitoramento da incontinência urinária no SUS, levou em conta a população total elegível com IUU, tendo por base a prevalência média, associada aos valores dos procedimentos. De acordo com o **Quadro 16**, o valor de custo com o suporte e monitoramento da IUU no SUS foi de R\$ 9.687.246.336,03, no período de cinco anos.

^{iv} RAIS - Relação Anual de Informações Sociais. Disponível em: Disponível em: <http://bi.mte.gov.br/scripts10/dardoweb.cgi>. Acessado: 13/09/2018



QUADRO 16. Outros custos/ano para acompanhamento em ambos os cenários.

Parâmetros	OUTROS CUSTOS/ANO PARA ACOMPANHAMENTO EM AMBOS OS CENÁRIOS				
	2019	2020	2021	2022	2023
Consulta médica	R\$ 231.069.000,90	R\$ 706.484.602,00	R\$ 1.199.925.855,61	R\$ 1.956.586.387,78	R\$ 2.492.730.756,50
Enfermeira	R\$ 88.021.653,09	R\$ 269.122.826,13	R\$ 457.090.553,00	R\$ 745.327.013,16	R\$ 949.561.737,20
Análise de caracteres físicos, elementos e sedimento da urina	R\$ 5.142.588,29	R\$ 15.723.266,33	R\$ 26.705.116,79	R\$ 43.545.080,51	R\$ 55.477.316,08
Urocultura	R\$ 7.811.174,65	R\$ 23.882.366,70	R\$ 40.562.907,12	R\$ 66.141.446,61	R\$ 84.265.544,97
Creatinina sérica	R\$ 2.571.294,15	R\$ 7.861.633,17	R\$ 13.352.558,39	R\$ 21.772.540,26	R\$ 27.738.658,04
Glicemia	R\$ 2.571.294,15	R\$ 7.861.633,17	R\$ 13.352.558,39	R\$ 21.772.540,26	R\$ 27.738.658,04
Avaliação urodinâmica completa	R\$ 2.647.738,03	R\$ 8.095.357,39	R\$ 13.749.526,35	R\$ 22.419.831,99	R\$ 28.563.320,85
Total	R\$ 339.834.743,24	R\$1.039.031.684,88	R\$ 1.764.739.075,65	R\$ 2.877.564.840,57	R\$ 3.666.075.991,68



O valor de custo utilizado na ACE considerou combinação dos custos do suporte/monitoramento (cuidados paliativos) com o custo da incorporação dos medicamentos. Isso se deve ao fato de que, nos estudos originais utilizados na revisão sistemática que deu base a esse modelo(40), ambos os grupos intervenção (antimuscarínicos e mirabegrona) e placebo, receberam cuidados paliativos de suporte. Os valores de custo utilizados no modelo de ACE, para os cenários 1-6, estão representados no **Quadro 17** e no

Quadro 18.



QUADRO 17. Cenário 1, todos os medicamentos (custo total considerando a combinação entre medicamentos e cuidados paliativos).

Parâmetros	CENÁRIO 1, TODOS OS MEDICAMENTOS					Impacto acumulado nos 5 anos
	2019	2020	2021	2022	2023	
Tolterodina 4mg	R\$ 552.761.063,29	R\$ 1.690.045.736,48	R\$ 2.870.451.203,93	R\$4.680.527.322,70	R\$ 5.963.086.775,39	R\$30.476.939.668,02
Solifenacina 10mg	R\$ 204.830.389,80	R\$ 626.261.055,59	R\$ 1.063.670.504,40	R\$1.734.409.855,63	R\$ 2.209.673.346,65	
Oxibutinina 10mg	R\$ 97.653.753,56	R\$ 298.572.603,65	R\$ 507.109.406,04	R\$ 826.887.225,02	R\$ 1.053.471.101,93	
Mirabegrona 50mg	R\$ 181.535.937,95	R\$ 555.039.163,09	R\$ 942.703.975,12	R\$1.537.163.114,55	R\$ 1.958.376.996,44	
Darifenacina 15mg	R\$ 32.369.221,52	R\$ 98.967.652,50	R\$ 168.091.200,81	R\$ 274.087.731,23	R\$ 349.193.330,74	
TOTAL	R\$1.069.150.366,13	R\$ 3.268.886.211,31	R\$5.552.026.290,31	R\$9.053.075.249,13	R\$ 11.533.801.551,15	
AUMENTO NOS CUSTOS POR ANO		R\$ 2.199.735.845,18	R\$2.283.140.079,00	R\$3.501.048.958,83	R\$ 2.480.726.302,01	

QUADRO 18. Cenários 2 - 6, apenas um medicamento - (custo total considerando a combinação entre medicamentos e cuidados paliativos).

Cenários	CENÁRIOS 2 - 6, APENAS UM MEDICAMENTO					Impacto acumulado nos 5 anos
	2019	2020	2021	2022	2023	
CENÁRIO 2 - Tolterodina 4mg	R\$ 1.658.283.189,87	R\$ 5.070.137.209,44	R\$ 8.611.353.611,79	R\$14.041.581.968,10	R\$ 17.889.260.326,18	R\$ 47.270.616.305,38
INCREMENTO POR ANO		R\$ 3.411.854.019,57	R\$ 3.541.216.402,35	R\$5.430.228.356,31	R\$ 3.847.678.358,08	
CENÁRIO 3 - Solifenacina 10mg	R\$721.359.198,86	R\$ 2.205.528.065,33	R\$ 3.745.970.037,24	R\$6.108.139.056,79	R\$ 7.781.893.090,37	R\$ 20.562.889.448,60
INCREMENTO POR ANO		R\$ 1.484.168.866,47	R\$ 1.540.441.971,92	R\$2.362.169.019,55	R\$ 1.673.754.033,58	
CENÁRIO 4 - Oxibutinina 10mg	R\$564.996.717,05	R\$ 1.727.455.778,26	R\$ 2.933.990.134,95	R\$4.784.133.230,47	R\$ 6.095.082.804,02	R\$ 16.105.658.664,76
INCREMENTO POR ANO		R\$ 1.162.459.061,21	R\$ 1.206.534.356,69	R\$1.850.143.095,52	R\$ 1.310.949.573,55	
CENÁRIO 5 - Mirabegrona 50mg	R\$1.067.858.458,55	R\$ 3.264.936.253,47	R\$ 5.545.317.500,73	R\$9.042.135.967,92	R\$ 11.519.864.684,93	R\$ 30.440.112.865,59
INCREMENTO POR ANO		R\$ 2.197.077.794,92	R\$ 2.280.381.247,26	R\$3.496.818.467,19	R\$ 2.477.728.717,01	
CENÁRIO 6 - Darifenacina 15mg	R\$ 873.968.981,11	R\$ 2.672.126.617,51	R\$ 4.538.462.421,88	R\$7.400.368.743,28	R\$ 9.428.219.929,85	R\$ 24.913.146.693,63
INCREMENTO POR ANO		R\$ 1.798.157.636,40	R\$ 1.866.335.804,38	R\$2.861.906.321,40	R\$ 2.027.851.186,57	



Os valores de custo total/paciente/ano foram utilizados nas análises de custo-efetividade. Esses valores foram obtidos dividindo-se o valor total no ano de 2019^v, para cada cenário, pela população elegível (**Quadro 19**).

QUADRO 19. Custo total por paciente/ano.

Cenários	Custos/paciente/ano
CENÁRIO 1 - TODOS OS MEDICAMENTOS	R\$ 3.076,94
CENÁRIO 2 - Tolterodina 4mg	R\$ 4.772,42
CENÁRIO 3 - Solifenacina 10mg	R\$ 2.076,02
CENÁRIO 4 - Oxibutinina 10mg	R\$ 1.626,02
CENÁRIO 5 - Mirabegrona 50mg	R\$ 3.073,22
CENÁRIO 6 - Darifenacina 15mg	R\$ 2.515,22

Os cenários alternativos foram compostos pela associação das farmacoterapias com o suporte/acompanhamento provido pelo SUS.

7.3.2. DESFECHOS UTILIZADOS

Os valores médios de redução no número de episódios de IU/dia; redução de episódios de urgência/dia; e redução do número de micções/dia foram obtidos da revisão sistemática de Drake et al. 2017 (40). Para o cenário 1, no qual todos os medicamentos seriam incorporados, utilizamos a média ponderada dos valores de eficácia para cada medicamento, sendo o fator de ponderação a taxa de cobertura. Os valores de eficácia, bem como os seus respectivos intervalos de confiança estão relatados nos **Quadro 20, Quadro 21 e Quadro 22**.

QUADRO 20. Mudança nos episódios de incontinência urinária/dia (EIU/dia)

Tratamento	Dif. Média	Inf_IC 95%	Sup_IC 95%
Tolterodina 4mg vs. Placebo	-0,44	-0,69	-0,22
Solifenacina 10mg vs. Placebo	-0,81	-1,10	-0,52
Oxibutinina 10mg vs. Placebo	-0,70	-1,18	-0,34
Mirabegrona 50mg vs. Placebo	-0,57	-0,80	-0,21
Darifenacina 7,5 mg - 15mg vs. Placebo*	-0,52	-0,87	-0,18

*Desfechos avaliados para a darifenacina nas doses 7,5 e 15 mg

^v Foi utilizado o ano de 2019 por ser o ano vigente e, também, pela proximidade com a data da publicação da revisão sistemática, da qual foram retirados os dados de eficácia. Utilizar os demais anos não geraria alterações drásticas, haja vista que o aumento do incremento ano a ano, para os medicamentos, coincide com um aumento no custo do suporte/acompanhamento (cenário base).



QUADRO 21. Mudança nos episódios de urgência (EU/dia)

Tratamento	Dif. Média	Inf_IC 95%	Sup_IC 95%
Tolterodina 4mg vs. Placebo	-0,73	-1,01	-0,45
Solifenacina 10mg vs. Placebo	-1,43	-1,75	-1,12
Oxibutinina 5mg vs. Placebo*	-1,09	-1,79	-0,54
Mirabegrona 50mg vs. Placebo	-0,85	-1,13	-0,57
Darifenacina 7,5 mg - 15mg vs. Placebo**	-1,03	-1,40	-0,56

*Estudo avaliou apenas a oxibutinina em 5 mg; ** Desfechos avaliados para a darifenacina nas doses 7,5 e 15 mg

QUADRO 22. Mudança no número de micções/dia

Tratamento	Dif. Média	Inf_IC 95%	Sup_IC 95%
Tolterodina 4mg vs. Placebo	-0,66	-0,81	-0,34
Solifenacina 10mg vs. Placebo	-1,15	-1,39	-0,91
Oxibutinina 10mg vs. Placebo	-0,91	-1,39	-0,54
Mirabegrona 50mg vs. Placebo	-0,70	-0,85	-0,55
Darifenacina 7,5 mg vs. Placebo*	-0,81	-1,22	-0,43

*Desfechos avaliados para a darifenacina nas doses 7,5 e 15 mg

7.3.3. RESULTADOS DA ACE

Para o desfecho redução de episódios de IU/dia, considerando os valores de eficácia fornecidos, o cenário 1 apresenta uma Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) de R\$ 3.419,47, por episódio de IU evitado, por paciente, em 12 meses. Essas RCEI foram de R\$ 8.623,64; R\$ 1.355,56; R\$ 925,71; R\$ 3.675,79; e R\$ 2.956,15, respectivamente, para os cenários que compreendem apenas a tolterodina, a solifenacina, a oxibutinina, a mirabegrona e a darifenacina (**Quadro 23**). A solifenacina e a oxibutinina apresentaram os maiores valores de redução de episódios de IU/dia e as menores RCEI.



QUADRO 23. RCEI para redução de episódios de incontinência urinária/dia

MUDANÇA NOS EIU/DIA				
Cenários 1 - 6	Custos/paciente/ano	Incremental/paciente/ano	ΔEfetividade	RCEI/paciente/ano
Placebo	R\$ 978,02	R\$ 0,00	-	R\$ 0,00
CENÁRIO 1 - TODOS OS MEDICAMENTOS	R\$ 3.076,94	R\$ 2.098,92	0,61	R\$ 3.419,47
CENÁRIO 2 - Tolterodina 4mg	R\$ 4.772,42	R\$ 3.794,40	0,44	R\$ 8.623,64
CENÁRIO 3 - Solifenacina 10mg	R\$ 2.076,02	R\$ 1.098,00	0,81	R\$ 1.355,56
CENÁRIO 4 - Oxibutinina 10mg	R\$ 1.626,02	R\$ 648,00	0,70	R\$ 925,71
CENÁRIO 5 - Mirabegrona 50mg	R\$ 3.073,22	R\$ 2.095,20	0,57	R\$ 3.675,79
CENÁRIO 6 - Darifenacina 7,5mg - 15mg*	R\$ 2.515,22	R\$ 1.537,20	0,52	R\$ 2.956,15

*Os dados fornecidos pelo estudo são para a darifenacina 7,5 mg



Para o desfecho redução de episódios de urgência/dia, considerando os valores de eficácia fornecidos, o cenário 1 apresenta uma Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) de R\$ 2.056,90, por episódio de urgência evitado, por paciente, em 12 meses. Essas RCEI foram de R\$ 5.197,81; R\$ 767,83; R\$ 594,50; R\$ 2.464,94; e R\$ 1.492,43, respectivamente, para os cenários que compreendem apenas a tolterodina, a solifenacina, a oxibutinina, a mirabegrona e a darifenacina (**Quadro 24**). A solifenacina e a oxibutinina apresentaram os maiores valores de redução de episódios de urgência/dia e as menores RCEI.



QUADRO 24. RCEI para redução de episódios de urgência (EU/dia)

Cenários 1 - 6	Custos/paciente/ano	Incremental/paciente/ano	Efetividade	RCEI/paciente/ano
Placebo	R\$ 978,02	R\$ 0,00	-	R\$ 0,00
CENÁRIO 1 - TODOS OS MEDICAMENTOS	R\$ 3.076,94	R\$ 2.098,92	1,02	R\$ 2.056,90
CENÁRIO 2 - Tolterodina 4mg	R\$ 4.772,42	R\$ 3.794,40	0,73	R\$ 5.197,81
CENÁRIO 3 - Solifenacina 10mg	R\$ 2.076,02	R\$ 1.098,00	1,43	R\$ 767,83
CENÁRIO 4 - Oxibutinina 5mg*	R\$ 1.626,02	R\$ 648,00	1,09	R\$ 594,50
CENÁRIO 5 - Mirabegrona 50mg	R\$ 3.073,22	R\$ 2.095,20	0,85	R\$ 2.464,94
CENÁRIO 6 - Darifenacina 7,5mg - 15mg**	R\$ 2.515,22	R\$ 1.537,20	1,03	R\$ 1.492,43

*A Oxibutinina foi avaliada apenas na dosagem de 5 mg; **Os dados do estudo foram para darifenacina 7,5 e 15 mg



Para o desfecho redução de micções/dia, considerando os valores de eficácia fornecidos, o cenário 1 apresenta uma Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) de R\$ 2.461,13, por micção evitada, por paciente, em 12 meses. Essas RCEI foram de R\$ 5.749,09; R\$ 954,78; R\$ 712,09; R\$ 2.993,14; e R\$ 1.897,78, respectivamente, para os cenários que compreendem apenas a tolterodina, a solifenacina, a oxibutinina, a mirabegrona e a darifenacina (**Quadro 25**). A solifenacina e a oxibutinina apresentaram os maiores valores de redução de micções/dia e as menores RCEI.



QUADRO 25. RCEI para redução de número de micções/dia.

Cenários 1 - 6	Custos/paciente/ano	Incremental/paciente/ano	Efetividade	RCEI/paciente/ano
Placebo	R\$ 978,02	R\$ 0,00	-	R\$ 0,00
CENÁRIO 1 - TODOS OS MEDICAMENTOS	R\$ 3.076,94	R\$ 2.098,92	0,85	R\$ 2.461,13
CENÁRIO 2 - Tolterodina 4mg	R\$ 4.772,42	R\$ 3.794,40	0,66	R\$ 5.749,09
CENÁRIO 3 - Solifenacina 10mg	R\$ 2.076,02	R\$ 1.098,00	1,15	R\$ 954,78
CENÁRIO 4 - Oxibutinina 10mg	R\$ 1.626,02	R\$ 648,00	0,91	R\$ 712,09
CENÁRIO 5 - Mirabegrona 50mg	R\$ 3.073,22	R\$ 2.095,20	0,70	R\$ 2.993,14
CENÁRIO 6 - Darifenacina 7,5mg*	R\$ 2.515,22	R\$ 1.537,20	0,81	R\$ 1.897,78

*Os dados do estudo primário são para darifenacina em 7,5 mg.



7.3.3.1. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PARA A ACE

Foi realizada uma análise de sensibilidade univariada, com variação dos valores de eficácia, baseados nos limites inferiores e superiores do intervalo de confiança, para cada um dos desfechos analisados (redução do número de episódios de IU/dia; redução do número de episódios de urgência/dia; e redução do número de micções/dia).

Considerando o desfecho redução do número de episódios de IU/dia, no cenário 1, no qual todos os medicamentos seriam incorporados, os valores variaram de R\$ 2.281,43 até R\$ 6.559,12, haja vista que a estimativa média foi de R\$ 3.419,47. Para o cenário com apenas a tolterodina, a variação foi de R\$ 5.499,13 até R\$ 17.247,27, e a estimativa média foi de R\$ 8.623,64. Para o cenário apenas com a solifenacina, a variação foi de R\$ 998,18 até R\$ 2.111,54, e a estimativa média foi de R\$ 1.355,56. Para o cenário com apenas a oxibutinina, a variação do custo foi de R\$ 549,15 até R\$ 1.905,88, e a estimativa com a eficácia média foi de R\$ 925,71. No cenário com apenas mirabegrona, os valores de custeio variaram de R\$ 2.619,00 até R\$ 9.977,14, sendo que a estimativa de custo, com o valor médio de eficácia, foi de R\$ 3.675,79. Por fim, num cenário com apenas a darifenacina, o valor de custo variou de R\$ 1.766,90 até R\$ 8.540,00, e a estimativa com o valor médio de eficácia foi de R\$ 2.956,15 (**Quadro 26**).



QUADRO 26. Análise de sensibilidade para o desfecho redução nos EIU/dia

Parâmetro	Cenários 1 - 6	Parâmetro base	Análise de sensibilidade (DM)	Análise de sensibilidade (DM)	Relação custo-efetividade/paciente/ano	RCEI/paciente/ano
Efetividade na mudança dos EIU/dia	CENÁRIO 1 - TODOS OS MEDICAMENTOS	-0,62	-0,92 (IC_Inf)	0,92	R\$ 3.344,50	R\$ 2.281,43
			-0,32 (IC_Sup)	0,32	R\$ 9.615,43	R\$ 6.559,12
	CENÁRIO 2 - Tolterodina 4mg	-0,44	-0,69 (IC_Inf)	0,69	R\$ 6.916,55	R\$ 5.499,13
			-0,22 (IC_Sup)	0,22	R\$ 9.436,45	R\$ 17.247,27
	CENÁRIO 3 - Solifenacina 10mg	-0,81	-1,10 (IC_Inf)	1,10	R\$ 1.887,29	R\$ 998,18
			-0,52 (IC_Sup)	0,52	R\$ 3.992,35	R\$ 2.111,54
	CENÁRIO 4 - Oxibutinina 10mg	-0,70	-1,18 (IC_Inf)	1,18	R\$ 1.377,98	R\$ 549,15
			-0,34 (IC_Sup)	0,34	R\$ 4.782,41	R\$ 1.905,88
	CENÁRIO 5 - Mirabegrona 50mg	-0,57	-0,80 (IC_Inf)	0,80	R\$ 3.841,53	R\$ 2.619,00
			-0,21 (IC_Sup)	0,21	R\$ 14.634,38	R\$ 9.977,14
	CENÁRIO 6 - Darifenacina 7,5mg - 15mg	-0,52	-0,87 (IC_Inf)	0,87	R\$ 2.891,06	R\$ 1.766,90
			-0,18 (IC_Sup)	0,18	R\$ 13.973,44	R\$ 8.540,00



Considerando o desfecho redução do número de episódios de urgência/dia, no cenário 1, no qual todos os medicamentos seriam incorporados, os valores variaram de R\$ 1.510,01 até R\$ 3.086,64, haja vista que a estimativa média foi de R\$ 2.056,90. Para o cenário com apenas a tolterodina, a variação foi de R\$ 3.756,83 até R\$ 8.432,00, e a estimativa média foi de R\$ 5.197,81. Para o cenário apenas com a solifenacina, a variação foi de R\$ 627,43 até R\$ 980,36, e a estimativa média foi de R\$ 767,83. Para o cenário com apenas a oxibutinina, a variação do custo foi de R\$ 362,01 até R\$ 1.200,00, e a estimativa com a eficácia média foi de R\$ 594,50. No cenário com apenas mirabegrona, os valores de custeio variaram de R\$ 1.854,16 até R\$ 3.675,79, sendo que a estimativa de custo, com o valor médio de eficácia, foi de R\$ 2.464,94. Por fim, num cenário com apenas a darifenacina, o valor de custo variou de R\$ 1.098,00 até R\$ 2.745,00, e a estimativa com o valor médio de eficácia foi de R\$ 1.492,43 (**Quadro 27**).



QUADRO 27. Análise de sensibilidade para o desfecho episódios de urgência (EU/dia).

Parâmetro	Cenários 1 - 6	Parâmetro base	Análise de sensibilidade (DM)	Análise de sensibilidade de (DM)	Relação custo-efetividade/paciente/ano	RCEI/paciente/ano
Efetividade na mudança dos EU/dia	CENÁRIO 1 - TODOS OS MEDICAMENTOS	-1,02	-1,39 (IC_Inf)	1,39	R\$ 2.213,62	R\$ 1.510,01
			-0,68 (IC_Sup)	0,68	R\$ 4.524,91	R\$ 3.086,64
	CENÁRIO 2 - Tolterodina 4mg	-0,73	-1,01 (IC_Inf)	1,01	R\$ 4.725,17	R\$ 3.756,83
			-0,45 (IC_Sup)	0,45	R\$ 10.605,38	R\$ 8.432,00
	CENÁRIO 3 - Solifenacina 10mg	-1,43	-1,75 (IC_Inf)	1,75	R\$ 1.186,30	R\$ 627,43
			-1,12 (IC_Sup)	1,12	R\$ 1.853,59	R\$ 980,36
	CENÁRIO 4 - Oxibutinina 10mg	-1,09	-1,79 (IC_Inf)	1,79	R\$ 908,39	R\$ 362,01
			-0,54 (IC_Sup)	0,54	R\$ 3.011,15	R\$ 1.200,00
	CENÁRIO 5 - Mirabegrona 50mg	-0,85	-1,13 (IC_Inf)	1,13	R\$ 2.719,66	R\$ 1.854,16
			-0,57 (IC_Sup)	0,57	R\$ 5.391,61	R\$ 3.675,79
	CENÁRIO 6 - Darifenacina 7,5mg - 15mg	-1,03	-1,40 (IC_Inf)	1,40	R\$ 1.796,59	R\$ 1.098,00
			-0,56 (IC_Sup)	0,56	R\$ 4.491,46	R\$ 2.745,00



Considerando o desfecho redução do número de micções/dia, no cenário 1, no qual todos os medicamentos seriam incorporados, os valores variaram de R\$ 1.908,11 até R\$ 3.618,82, haja vista que a estimativa média foi de R\$ 2.461,13. Para o cenário com apenas a tolterodina, a variação foi de R\$ 4.684,44 até R\$ 11.160,00, e a estimativa média foi de R\$ 5.749,09. Para o cenário apenas com a solifenacina, a variação foi de R\$ 789,93 até R\$ 1.206,59, e a estimativa média foi de R\$ 954,78. Para o cenário com apenas a oxibutinina, a variação do custo foi de R\$ 466,19 até R\$ 1.200,00, e a estimativa com a eficácia média foi de R\$ 712,09. No cenário com apenas mirabegrona, os valores de custeio variaram de R\$ 2.464,94 até R\$ 3.809,45, sendo que a estimativa de custo, com o valor médio de eficácia, foi de R\$ 2.993,14. Por fim, num cenário com apenas a darifenacina, o valor de custo variou de R\$ 1.260,00 até R\$ 3.574,88, e a estimativa com o valor médio de eficácia foi de R\$ 1.897,78 (**Quadro 28**).



QUADRO 28. Análise de sensibilidade para o desfecho número de micções/dia.

Parâmetro	Cenários 1 - 6	Parâmetro base	Análise de sensibilidade (DM)	Análise de sensibilidade (DM)	Relação custo-efetividade/paciente/ano	RCEI/paciente/ano
Efetividade na mudança do número de micções/dia	CENÁRIO 1 - TODOS OS MEDICAMENTOS	-0,85	-1,10 (IC_Inf)	1,10	R\$ 2.797,22	R\$ 1.908,11
			-0,58 (IC_Sup)	0,58	R\$ 5.305,07	R\$ 3.618,82
	CENÁRIO 2 - Tolterodina 4mg	-0,66	-0,81 (IC_Inf)	0,81	R\$ 5.891,88	R\$ 4.684,44
			-0,34 (IC_Sup)	0,34	R\$ 14.036,53	R\$ 11.160,00
	CENÁRIO 3 - Solifenacina 10mg	-1,15	-1,39 (IC_Inf)	1,39	R\$ 1.493,54	R\$ 789,93
			-0,91 (IC_Sup)	0,91	R\$ 2.281,34	R\$ 1.206,59
	CENÁRIO 4 - Oxibutinina 10mg	-0,91	-1,39 (IC_Inf)	1,39	R\$ 1.169,80	R\$ 466,19
			-0,54 (IC_Sup)	0,54	R\$ 3.011,15	R\$ 1.200,00
	CENÁRIO 5 - Mirabegrona 50mg	-0,70	-0,85 (IC_Inf)	0,85	R\$ 3.615,55	R\$ 2.464,94
			-0,55 (IC_Sup)	0,55	R\$ 5.587,67	R\$ 3.809,45
	CENÁRIO 6 - Darifenacina 7,5mg - 15mg	-0,81	-1,22 (IC_Inf)	1,22	R\$ 2.061,66	R\$ 1.260,00
			-0,43 (IC_Sup)	0,43	R\$ 5.849,35	R\$ 3.574,88



8. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Os sítios eletrônicos das agências de avaliação de tecnologias em saúde internacionais *National Institute for Health and Care excellence – NICE* e *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH* foram pesquisados quanto às recomendações acerca dos antimuscarínicos para incontinência urinária de urgência (IUU).

O NICE possui duas diretrizes publicadas a respeito do uso de antimuscarínicos para IUU, uma específica para homens (52) e outra para mulheres (53).

Na diretriz para mulheres (53), o NICE recomenda que o tratamento farmacológico de primeira escolha deve ser realizado com um dos seguintes antimuscarínicos:

- 1) Oxibutinina (liberação imediata);
- 2) Tolterodina (liberação imediata);
- 3) Darifenacina (liberação prolongada).

Essa diretriz cita que caso a mulher apresente falha ou intolerância ao antimuscarínico de primeira escolha, deve-se prescrever outro, de preferência o de menor valor.

A diretriz cita ainda alguns casos específicos, como a não recomendação de oxibutina à mulheres idosas e frágeis. Além disso, recomenda o uso de antimuscarínicos transdérmicos para as mulheres intolerantes à forma oral (53).

Já o guia 97 do NICE (52), o qual dá as normativas para o tratamento de sintomas no trato urinário inferior (Do Inglês LUTS – *Lower Urinary Tract Symptoms*), recomenda que o tratamento medicamentoso apenas seja direcionado aos homens nos quais o tratamento conservador falhou (treinamento da bexiga supervisionado, aconselhamento na ingestão de líquidos, mudança nos estilo de vida e, se necessário, produtos de contenção/absorventes).

De acordo com esse guia, existe a recomendação de anticolinérgicos nos casos de bexiga hiperativa. No entanto, esse guia não especifica qual o fármaco a ser utilizado e ressalta que as comorbidades e demais tratamentos utilizados devem ser levados em consideração na hora da escolha da terapia medicamentosa (52).

O CADTH apresenta uma série de publicações acerca dos antimuscarínicos para tratar o sintomas de bexiga hiperativa/IUU, das quais sete são especificamente relatórios de recomendação(54-60).



Considerando os quatro antimuscarínicos tratados neste presente relatório, foram encontradas, no sítio eletrônico do CADTH, recomendações apenas acerca da darifenacina e da solifenacina(56, 57). Esses documentos recomendaram a darifenacina e a solifenacina nos casos de intolerância à oxibutinina de liberação imediata, sendo consideradas na mesma situação da tolterodina(56, 57). Dessa forma, observa-se que os quatro antimuscarínicos, nas formas farmacêuticas sólidas convencionais, são considerados pelo CADTH.



9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e CortellisTM^{vi}, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento da incontinência urinária de urgência. Utilizaram-se os termos “*urinary incontinence*”, “*overactive bladder*”, “*bladder overactive*” e “*overactive urinary bladder*”.

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Não foram consideradas as tecnologias avaliadas neste relatório.

Assim, as pesquisas apontaram não haver novos medicamentos nessas fases de desenvolvimento clínico para o tratamento da incontinência urinária de urgência.

^{vi} **Fontes:** CortellisTM da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov. **Atualizado em: 21/02/2019**



10. CONSIDERAÇÕES GERAIS

A análise da eficácia e segurança dos antimuscarínicos para incontinência urinária de urgência foi baseada em nove estudos, sendo eles metanálises diretas e indiretas e ensaios clínicos randomizados que não estavam contemplados nas revisões. O risco de viés dos estudos incluídos, de modo geral, apresentou-se alto.

As evidências encontradas sobre o uso de antimuscarínicos (oxibutina, darifenacina, solifenacina e tolterodina) para pacientes com incontinência urinária de urgência mostram que, quando comparados com placebo, houve uma melhora (29, 32, 33, 35, 38). Já em relação a comparação entre os antimuscarínicos e a mirabegrona, a soliferacina, tolterodina e a mirabegrona foram os medicamentos que mais tiveram evidências disponíveis em relação a comparações entre os ativos. A soliferacina mostrou-se superior nos desfechos avaliados (27, 29, 32, 35, 62), exceto em relação ao volume urinado por micção, o qual a mirabegrona mostrou promover um maior volume urinado (27). Porém, é importante ressaltar que o benefício apresentado pelos antimuscarínicos é muito pequeno, com baixa relevância clínica, sendo a redução de um episódio de incontinência.

O perfil de eventos adversos entre os medicamentos foi semelhante, sendo a boca seca o mais predominante, seguida de constipação e alteração da visão. A bula da oxibutina relata que devem ser tomadas precauções quando esse medicamento for usado em idosos. Já o NICE (53) não recomenda oxibutina às mulheres idosas e frágeis. Tais eventos adversos são importantes, especialmente na população idosa.

Em relação a avaliação econômica, a oxibutina e soliferacina apresentaram os menores RCEI, sendo R\$ 712,09 e R\$ 954,78, respectivamente. Também foram os dois medicamentos que apresentaram menores impactos orçamentários (cenários 3 e 4) quando comparados com os outros cenários de incorporação de apenas um dos medicamentos (cenários 2, 5 e 6) e o cenário em que todos são incorporados (cenário 1).

Na análise global da evidência apresentada, pode-se verificar uma melhora em todos os desfechos urinários de eficácia avaliados após o uso de agentes antimuscarínicos. Porém, os valores encontrados não são expressivos na prática clínica, haja vista que o desfecho “taxa de cura” baseou-se na probabilidade de permanecer três dias sem incontinência urinária e que a redução média de episódios de incontinência urinária por dia foi de apenas um episódio no quantitativo total.



11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR CONITEC

Pelo exposto, a CONITEC, em sua 76ª reunião ordinária, nos dias 03 e 04 de abril de 2019, recomendou preliminarmente pela não incorporação no SUS dos antimuscarínicos (oxibutinina, solifenacina, tolterodina e darifenacina) para incontinência urinária de urgência.

Considerou-se que:

- Os benefícios apresentados na evidência clínica são muito pequenos, bem como sua relevância clínica;
- Há incertezas nas evidências apresentadas em relação a eficácia dos medicamentos devido as fragilidades dos estudos apresentados;
- É frequente a ocorrência de eventos adversos próprios dessa classe terapêutica (boca seca, constipação), o que pode prejudicar a qualidade de vida dos pacientes acometidos pela IUU.
- Há elevado impacto econômico em uma potencial incorporação destes medicamentos, sem que haja um ganho importante no tratamento e na qualidade de vida dos pacientes.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.



12. REFERÊNCIAS

1. Abrams P CL, Khoury S, Wein A. Incontinence 5th International consultation on incontinence. Health Publication Ltd. 2013:361-88.
2. Wilson L BJ, Shin GP, Luc KO, Subak LL. Annual direct cost of urinary incontinence. *Obstetrics & Gynecology*. 2001;98(3):398-406.
3. Norton P, Brubaker L. Urinary incontinence in women. *Lancet*. 2006;367(9504):57-67.
4. Carneiro JAea. Prevalência e fatores associados à incontinência urinária em idosos não institucionalizados. *Cad saúde colet*. 2017;25(3):268-77.
5. Hunskaar S BK, Clark A, Lapitan MC, Nelson R, Sillen U, Thom D. Epidemiology of urinary (UI) and faecal (FI) incontinence and pelvic organ prolapse (POP). *Incontinence*. 2005;1:255-312.
6. Fleischmann N FA, Blaivas JG, Panagopoulos G. Sphincteric urinary incontinence: relationship of vesical leak point pressure, urethral mobility and severity of incontinence. *The Journal of urology*. 2003;169(3):999-1002.
7. Burkhard F, et al.,. EAU-Guidelines on urinary incontinence in adults 2016 [Available from: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Urinary-Incontinence-2016.pdf>].
8. Ouslander JG. Management of overactive bladder. *The New England journal of medicine*. 2004;350(8):786-99.
9. Abrams P, Andersson KE, Buccafusco JJ, Chapple C, Groat WC, Fryer AD, et al. Muscarinic receptors: their distribution and function in body systems, and the implications for treating overactive bladder. *British journal of pharmacology*. 2006;148(5):565-78.
10. Roxburgh C, Cook J, Dublin N. Anticholinergic drugs versus other medications for overactive bladder syndrome in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2007;4.
11. Hegde SS. Muscarinic receptors in the bladder: from basic research to therapeutics. *British journal of pharmacology*. 2006;147(S2).
12. Hood B, Andersson KE. Common theme for drugs effective in overactive bladder treatment: inhibition of afferent signaling from the bladder. *International Journal of Urology*. 2013;20(1):21-7.
13. 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. *European urology*. 2008;54(3):543-62.



14. Saks EK, Arya LA. Pharmacologic management of urinary incontinence, voiding dysfunction, and overactive bladder. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 2009;36(3):493-507.
15. Chapple CR, Martinez-Garcia R, Selvaggi L, Toozs-Hobson P, Warnack W, Drogendijk T, 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. *European urology*. 2005;48(3):464-70.
16. Zinner N. Darifenacin: a muscarinic M3-selective receptor antagonist for the treatment of overactive bladder. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2007;8(4):511-23.
17. Birder LA, Nealen ML, Kiss S, De Groat WC, Caterina MJ, Wang E, et al. β -Adrenoceptor agonists stimulate endothelial nitric oxide synthase in rat urinary bladder urothelial cells. *Journal of Neuroscience*. 2002;22(18):8063-70.
18. Nitti VW, Rosenberg S, Mitcheson DH, He W, Fakhoury A, Martin NE. Urodynamics and safety of the β 3-adrenoceptor agonist mirabegron in males with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction. *The Journal of urology*. 2013;190(4):1320-7.
19. Lee RT, Bamberger M, P. E. Impact of mirabegron extended-release on the treatment of overactive bladder with urge urinary incontinence, urgency, and frequency. *Research and reports in urology*. 2013;5:147.
20. Sharaf AA, Hashim H. Profile of mirabegron in the treatment of overactive bladder: place in therapy. *Drug design, development and therapy*. 2017;11:463.
21. Khullar V, Amarenco G, Angulo JC, Cambronero J, Høye K, Milsom I, et al. Efficacy and tolerability of mirabegron, a β 3-adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: Results from a randomised European-Australian phase 3 trial. *European Urology*. 2013;63(2):283-95.
22. 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. *European urology*. 2013;63(2):296-305.
23. RETEMIC. Cloridrato de Oxibutinina. Farmacêutica Responsável: Alexandre Tachibana Pinheiro CRF-SP nº 44081; Registrado e fabricado por: APSEN FARMACÊUTICA S/A Rua La Paz, nº 37/67 – Santo Amaro CEP 04755-020 –São Paulo – SP. Bula de remédio. 2013.
24. LA D-. Tartarato de Tolterodina. Farmacêutica Responsável: Edina S. M. Nakamura – CRF-SP 9258. Registrado por: Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda. Rua Alexandre Dumas, 1.860 CEP 04717-904 - São Paulo – SP. Fabricado por: Catalent Pharma Solutions, LLC Winchester, Kentucky – EUA. Bula de remédio 2014.



25. Vesicare. Succinato de solifenacina. Farmacêutica Responsável: Sandra Winarski CRF-SP nº 18.496. Fabricado por: Astellas Pharma Europe B.V., Hogemaat 2, 7942 JG Meppel, Holanda. Registrado e importado por: Astellas Farma Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos Ltda. Av. Guido Caloi, 1935, Bloco B 2º andar – Bairro Santo Amaro – São Paulo – SP. Bula de Remédio. 2017.
26. Fenazic. Bromidrato de darifenacina. Resp. Téc.: Márcia da Costa Pereira – CRF-SP nº 32.700. Registrado e Fabricado por: Zodiac Produtos Farmacêuticos S.A. Rodovia Vereador Abel Fabrício Dias, 3400 - Pindamonhangaba - SP. Bula de Remédio. 2018.
27. Obloza A, Kirby J, Yates D, Toozs-Hobson P. Indirect treatment comparison (ITC) of medical therapies for an overactive bladder. *Neurourology and Urodynamics*. 2017;36(7):1824-31.
28. Sebastianelli A, Russo GI, Cimino S, Salvi M, Spatafora P, Tasso G, et al. A systematic review and meta-analysis on the efficacy and safety of mirabegron 50 mg and 100 mg vs. tolterodine and placebo for overactive bladder/storage luts. *Neurourology and Urodynamics*. 2017;36:S302-S4.
29. Fonseca AM, Meinberg MF, Monteiro MV, Roque M, Haddad JM, Castro RA. The Effectiveness of Anticholinergic Therapy for Overactive Bladders: Systematic Review and Meta-Analysis. *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia : revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia*. 2016;38(11):564-75.
30. Owen R, Abrams K, Bujkiewicz S, Jordan C, Meteyard K, Tincello D. Comparative efficacy, safety and tolerability of interventions for idiopathic detrusor overactivity and overactive bladder in adults: A comprehensive systematic review and network meta-analysis. *Neurourology and Urodynamics*. 2016;35:S444-S6.
31. Reynolds WS, McPheeters M, Blume J, Surawicz T, Worley K, Wang L, et al. Comparative effectiveness of anticholinergic therapy for overactive bladder in women: A systematic review and meta-analysis. *Obstetrics and Gynecology*. 2015;125(6):1423-32.
32. Luo D, Liu L, Han P, Wei Q, Shen H. Solifenacin for overactive bladder: A systematic review and meta-analysis. *International Urogynecology Journal*. 2012;23(8):983-91.
33. Madden T, Nambiar A, Lucas M. Systematic review and meta-analysis examining the cure rates of antimuscarinic drugs used to treat urgency urinary incontinence. *Neurourology and Urodynamics*. 2012;31(6):763.
34. Herschorn S, Chapple CR, Abrams P, Arlandis S, Mitcheson D, Lee KS, et al. Efficacy and safety of combinations of mirabegron and solifenacin compared with monotherapy and placebo in patients with overactive bladder (SYNERGY study). *BJU International*. 2017;120(4):562-75.



35. Kuo HC, Lin HH, Yu HJ, Cheng CL, Hung MJ, Lin ATL. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study of mirabegron in a Taiwanese population with overactive bladder and comparison with other clinical trials. *Urological Science*. 2015;26(1):41-8.
36. JPT H, S G. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. The Cochrane Collaboration. 2011.
37. BJ S, BC R, G W, M T, C H, J M, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *Bmj*. 2017;358:j4008.
38. Herschorn S, Chapple CR, Abrams P, Arlandis S, Mitcheson D, Lee KS, et al. Efficacy and safety of combinations of mirabegron and solifenacin compared with monotherapy and placebo in patients with overactive bladder (SYNERGY study). *BJU International*. 2017.
39. Kuo HC, Liao CH, Chung SD. Adverse events of intravesical botulinum toxin a injections for idiopathic detrusor overactivity: risk factors and influence on treatment outcome. *Eur Urol*. 2010;58(6):919-26.
40. Drake MJ, Nitti VW, Ginsberg DA, Brucker BM, Hepp Z, McCool R, et al. Comparative assessment of the efficacy of onabotulinumtoxinA and oral therapies (anticholinergics and mirabegron) for overactive bladder: A systematic review and network meta-analysis. *BJU International*. 2017.
41. BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Incontinência Urinária (NO PRELO). . Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2017.
42. MYRBETRIC®. Mirabegrona. Farmacêutico responsável: Sandra Winarski CRF-SP nº 18.496. Fabricado por: Avara Pharmaceutical Technologies, Inc., Norman, Oklahoma 73072 EUA. Embalado por: Astellas Pharma Europe B.V., Hogemaat 2, 7942 JG Meppel, Holanda. Registrado e importado por: Astellas Farma Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos Ltda. Av. Guido Caloi, 1935, Bloco B 2º andar – Bairro Santo Amaro – São Paulo – SP. Bula de Remédio. 2017.
43. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística I. Projeção da população do Brasil e das Unidades da Federação 2017 [Available from: <https://ww2.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/>].
44. Buckley BS, Lapitan MC, Epidemiology Committee of the Fourth International Consultation on Incontinence P. Prevalence of urinary incontinence in men, women, and children--current evidence: findings of the Fourth International Consultation on Incontinence. *Urology*. 2010;76(2):265-70.
45. Programme MM. Oral Medicines for the Management of Urinary Incontinence, Frequency & Overactive Bladder. Version 1.0, 17th October 2014 2014 [Available from:



<https://www.hse.ie/eng/services/publications/clinical-strategy-and-programmes/oral-medicines-for-the-management-of-urinary-incontinence-frequency-overactive-bladder.pdf>.

46. Cooper J, Annappa M, Quigley A, Dracocardos D, Bondili A, Mallen C. Prevalence of female urinary incontinence and its impact on quality of life in a cluster population in the United Kingdom (UK): a community survey. *Primary health care research & development*. 2015;16(4):377-82.
47. Ebbesen MH, Hunskaar S, Rortveit G, Hannestad YS. Prevalence, incidence and remission of urinary incontinence in women: longitudinal data from the Norwegian HUNT study (EPINCONT). *BMC urology*. 2013;13:27.
48. Irwin DE, Kopp ZS, Agatep B, Milsom I, Abrams P. Worldwide prevalence estimates of lower urinary tract symptoms, overactive bladder, urinary incontinence and bladder outlet obstruction. *BJU Int*. 2011;108(7):1132-8.
49. Milsom I, Coyne KS, Nicholson S, Kvasz M, Chen CI, Wein AJ. Global prevalence and economic burden of urgency urinary incontinence: a systematic review. *Eur Urol*. 2014;65(1):79-95.
50. Soler R, Gomes CM, Averbek MA, Koyama M. The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in Brazil: Results from the epidemiology of LUTS (Brazil LUTS) study. *Neurourol Urodyn*. 2018;37(4):1356-64.
51. Zumrutbas AE, Bozkurt AI, Tas E, Acar CI, Alkis O, Coban K, et al. Prevalence of lower urinary tract symptoms, overactive bladder and urinary incontinence in western Turkey: results of a population-based survey. *Int J Urol*. 2014;21(10):1027-33.
52. NICE. Lower urinary tract symptoms in men: management (Clinical Guideline 97). 2010.
53. NICE. Urinary incontinence in women: management (Clinical guideline 171). 2013. p. 50.
54. CADTH. Transdermally-delivered Oxybutynin - (Oxytrol®) for Overactive Bladder. CADTH; 2001.
55. CADTH. Trospium Chloride - Trosec (TM) - Oryx Pharmaceuticals Inc. . CADTH; 2006.
56. CADTH. Solifenacin Resubmission - Vesicare Astellas pharma Canada - Indication: Overactive Bladder. CADTH; 2009.
57. CADTH. Darifenacin Resubmission - Enablex - Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.- Indication: Overactive bladder. CADTH; 2009.



58. CADTH. Fesoterodine fumarate extended-release - Toviaz - Pfizer Canada inc. Indication: Overactive bladder
CADTH; 2012.
59. CADTH. Oxybutynin chloride gel - Gelnique - Watson laboratories, Inc - Indication: Bladder, overactive. CADTH; 2012.
60. CADTH. Propiverine Hydrochloride - Mictoryl/Myctoril pediatric - Duchesnay Inc. - Indication: Overactive Bladder. CADTH; 2017.
61. CCATES. Incontinência urinária e incontinência fecal: Estudo sobre o uso de fraldas e insumos auxiliares: CCATES; 2015 [Available from:
http://www.ccates.org.br/content/_pdf/PUB_1459949743.pdf.
62. Odeyemi A, Hart WM, Nazir J. A systematic review and meta-analysis of solifenacin succinate versus trospium chloride for overactive bladder. Value in Health. 2012;15(4):A153.
63. Gratzke C, Van Maanen R, Chapple C, Abrams P, Herschorn S, Robinson D, et al. Long-term combination treatment with solifenacin and mirabegron is effective and well tolerated in patients with overactive bladder. Journal of Urology. 2017;197(4):e607.



APÊNDICE I – BASES DE DADOS E ESTRATEGIA DE BUSCA

MEDLINE via Pubmed

((((((("Urinary Bladder, Overactive"[Mesh]) OR Urinary Bladder, Overactive) OR Overactive Bladder) OR Overactive Urinary Bladder) OR Bladder, Overactive)) OR (((((((("Urinary Incontinence, Urge"[Mesh]) OR Urinary Reflex Incontinence) OR Incontinence, Urinary Reflex) OR Urinary Urge Incontinence) OR Urge Incontinence) OR Incontinence, Urge)) OR Urinary Incontinence, Urge))) AND (((("Muscarinic Antagonists"[Mesh] OR Muscarinic Antagonists OR Antagonists, Muscarinic OR Antimuscarinics OR Antimuscarinic Agents OR Agents, Antimuscarinic OR Cholinergic Muscarinic Antagonists OR Antagonists, Cholinergic Muscarinic OR Muscarinic Antagonists, Cholinergic)) OR ("oxybutynin" [Supplementary Concept] OR oxybutynin OR 4-(diethylamino)-2-butynyl-alpha-cyclohexyl-alpha-hydroxybenzeneacetate OR 4-(diethylamino)-2-butynyl-alpha-phenylcyclohexaneglycolate OR Zatur OR Contimin OR Cystonorm OR Ditropan OR Dridase OR Cystrin OR Dresplan OR Driptane OR gelnique OR Gen-Oxybutynin OR Novo-Oxybutynin OR Nu-Oxybutyn OR Oxyb AbZ OR Oxybutin Holsten OR Oxybuton OR Oxybutynin AL OR Oxybutynin AZU OR Oxybutynin Heumann OR Oxybutynin Hexal OR oxybutynin hydrochloride OR oxybutynin chloride OR Oxybutynin Stada OR oxybutynin von ct OR Oxybutynin-Puren OR Oxybutynin-ratiopharm OR Oxymedin OR Oxytrol OR PMS-Oxybutynin OR Pollakisu OR Renamel OR Ryol OR Spasmex Oxybutynin OR Spasyt OR Tavor OR Oxybugamma OR Apo-Oxybutynin)) OR ("Tolterodine Tartrate"[Mesh] OR Tolterodine Tartrate OR Tartrate, Tolterodine OR Tolterodine OR Detrol OR Detrol LA OR Urotrol OR PHA-686464B OR PHA 686464B OR PHA686464B OR Detrusitol OR Unidet)) OR ("Solifenacin Succinate"[Mesh] OR Solifenacin Succinate OR Succinate, Solifenacin OR Quinuclidin-3'-yl-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate monosuccinate OR YM905 OR YM 905 OR 905, YM OR Vesicare OR Solifenacin)) OR ("darifenacin" [Supplementary Concept] OR darifenacin OR darifenacine OR darifenicin OR darifenacin hydrochloride OR Enablex OR UK-88525 OR darifenacin hydrobromide OR Emselex) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab] NOT (animals [mh] NOT humans [mh]))

Total: 1621 referências

Data do acesso: 04/10/2017



EMBASE

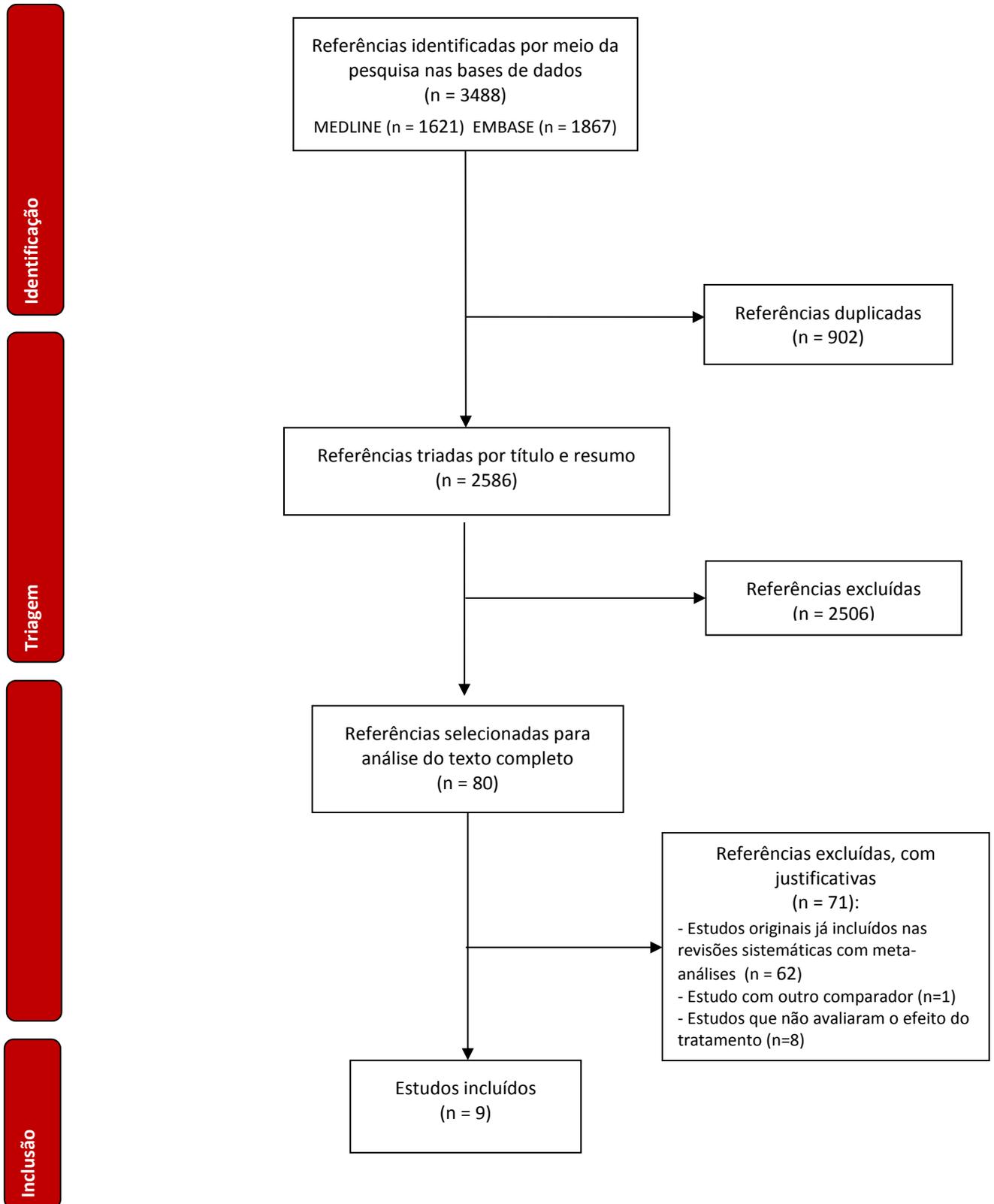
(urinary AND incontinence, AND urge OR (urinary AND ('reflex'/exp OR reflex) AND ('incontinence'/exp OR incontinence)) OR 'urge incontinence'/exp OR 'urge incontinence' OR (incontinence, AND urinary AND ('reflex'/exp OR reflex)) OR 'overactive bladder'/exp OR 'overactive bladder' OR (urinary AND bladder, AND overactive) OR (overactive AND urinary AND ('bladder'/exp OR bladder))) AND (('muscarinic receptor blocking agent'/exp OR 'muscarinic receptor blocking agent') OR ('oxybutynin'/exp OR 'oxybutynin') OR ('tolterodine'/exp OR 'tolterodine') OR ('solifenacin'/exp OR 'solifenacin') OR ('darifenacin'/exp OR 'darifenacin')) AND ('crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti)

Total: 1867 referências

Data do acesso: 04/10/2017



APÊNDICE II – FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS





APÊNDICE III – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS E DOS PARTICIPANTES

TABELA 1. Características dos estudos.

Autor, ano	Desenho do estudo	Objetivo do estudo	População	Intervenção	Comparador	Risco de viés
Obloza et al. 2017 (27)	Revisão sistemática com meta-análise indireta	Comparar a eficácia dos medicamentos disponíveis para o tratamento de BH	25 ECR	MIRA 50 mg; Propiverina; Fesoterodina; SOLI; OXIB; Trospium e Toxina botulínica A 100 UI injeção intra-detrusor	PLAC	Alto ¹
Sebastianelli et al. 2017 (28)	Revisão sistemática com meta-análise*	Avaliar a eficácia e segurança de diferentes dosagens da MIRA no tratamento de BH	8 ECR (n=10.239 participantes)	MIRA 50 mg MIRA 100 mg	TOLT 4 mg	Alto ²
Fonseca et al. 2016 (29)	Revisão sistemática com meta-análise. Última atualização em setembro de 2015	Avaliar a evidência existente de ECR em relação aos desfechos dos antimuscarínicos disponíveis no Brasil para BH	15 ECR	OXIB 5 mg e 10 mg TOLT 1, 2 e 4 mg SOLI 5 e 10 mg	PLAC	Incerto ³
Owen et al. 2016 (30)	Meta-análise indireta* Última atualização em janeiro de 2016	Comparar a eficácia e segurança de intervenções conservativas para hiperatividade do detrusor idiopática e BH	174 ECR** (n=75.355 participantes)	OXIB LI5 mg; DARI LP 30 mg; SOLI LP 20 mg; TOLT 4mg +neuroestimulação; TOLT 2mg +toxina botulínica	PLAC	Alto ⁴
Reynolds et al. 2015 (31)	Revisão sistemática com meta-análise. Última atualização em março de 2014	Avaliar a evidência disponível nos ECR sobre desfechos do tratamento farmacológico em mulheres com BH	50 ECR	OXIB TOLT SOLI DARI	PLAC	Alto ⁵
Luo et al. 2012 (32)	Revisão sistemática com meta-análise. Última atualização em janeiro de 2011	Avaliar a eficácia e segurança da SOLI para o tratamento de adultos com BH	13 ECR	SOLI 2,5 - 10 mg	PLAC TOLT 2 - 4 mg SOLI 10 mg	Incerto ⁶
Madden et al. 2012 (33)	Revisão sistemática com meta-análise* Última atualização em dezembro de 2010	Avaliar a taxa de cura com o uso de antimuscarínicos para o tratamento da IUU	16 ECR	AntiM	PLAC	Alto ⁷



Autor, ano	Desenho do estudo	Objetivo do estudo	População	Intervenção	Comparador	Risco de viés
Herschorn et al. 2017 (34)	ECR, multinacional, duplo-cego, controlado por placebo e droga ativa (SYNERGY)	Comparar a eficácia da terapia combinada de SOLI e MIRA versus placebo e monoterapia	Idade >18 anos, com sintomas predominantes de IUU > 3 meses, com média >8 micções/24h, >1 urgência/24h, >3 incontinências no diário de 7 dias	SOLI 5 mg + MIRA 25 mg ou 50 mg; MIRA 25 mg ou 50 mg; SOLI 5 mg	PLAC	Alto ⁸
Kuo et al. 2015 (35)	ECR, multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado, ativo-controlado, grupo-paralelo (Study 178-CL-045)	Analisar a eficácia e segurança MIRA comparado com placebo	Adultos com sintomas de BH por > 3 meses	MIRA 50 mg TOLT LP 4mg	PLAC	Incerto ⁹

Legenda: BH: bexiga hiperativa; IUU: incontinência urinária de urgência; ECR: ensaio clínico randomizado; LI: liberação imediata; LP: liberação prolongada; DARI: darifenacina; MIRA: mirabegron; OXIB: oxibutinina; SOLI: solifenacina; TOLT: tolterodina; TROS: trospium; PLAC: placebo.

*resumo de congresso

** Não relata quantos ECR avaliaram antimuscarínicos

¹Não reporta extração por pares, não reporta as razões de exclusão de estudos, não descreve os estudos incluídos com detalhes suficientes, não reporta fonte de financiamento dos estudos incluídos, não avaliou viés de publicação.

²Resumo de congresso não apresenta informações suficientes para avaliação.

³Não avaliou risco de viés de publicação, não citou a presença/ausência de conflitos de interesse.

⁴Resumo de congresso não apresenta informações suficientes para avaliação.

⁵Não descreveu os estudos incluídos, não avaliou as fontes de heterogeneidade, não conduziu análises de sensibilidade para avaliar o impacto da heterogeneidade nas estimativas, não avaliou viés de publicação.

⁶Não menciona protocolo pré-definido, não avaliou risco de viés de publicação.

⁷Resumo de congresso não apresenta informações suficientes para avaliação.

⁸Não reporta como foi realizada a geração da sequência aleatória, não reporta ocultação da alocação.

⁹A análise não foi por intenção de tratar.



TABELA 2. Características dos participantes.

Autor, ano	Grupo	Tamanho amostral, n	Idade, média ± DP	Sexo, % feminino	Duração do estudo
Obloza et al. 2017 (27)	NR	NR	NR	NR	NR
Sebastianelli et al. 2017 (28)	Total	10.239	NR	NR	NR
Fonseca et al. 2016 (29)	NR	NR	NR	NR	NR
Owen et al. 2016 (30)	Total	75.355	NR	NR	NR
Reynolds et al. 2015 (31)	Total	>27.000	NR	100%	Mediana: 12 semanas (2 - 52 semanas)
	OXIB	2.762	NR	100%	
	TOLT	8.857	NR	100%	
	SOLI	2.340	NR	100%	
	DARI	834	NR	100%	
Luo et al. 2012 (32)	SOLI vs PLAC	3.311	NR	NR	Variação: 8 - 16 semanas
	SOLI vs TOLT	2.008	NR	NR	
	SOLI 5 mg vs SOLI 10 mg	695	NR	NR	
Madden et al. 2012 (33)	Total	7.284	NR	NR	NR
	AntiM	5.127	NR	NR	
	PLAC	2.157	NR	NR	
Herschorn et al. 2017 (34)	Total	3.398	57,4 ± 13,4	77,0%	18 semanas
	PLAC	429	57,9 ± 13,0	76,2%	
	MIRA 25 mg	423	56,9 ± 13,6	77,3%	
	MIRA 50 mg	422	56,7 ± 13,3	76,5%	
	SOLI 5 mg	423	58,2 ± 12,8	78,3%	



Autor, ano	Grupo	Tamanho amostral, n	Idade, média ± DP	Sexo, % feminino	Duração do estudo
	SOLI + MIRA 25 mg	853	57,1 ± 13,9	76,9%	
	SOLI + MIRA 50 mg	848	57,6 ± 13,4	76,8%	
	Total	248	NR	NR	
Kuo et al. 2015 (35)	MIRA	76	59,0 ± 15,1	61,8%	14 semanas
	TOLT	74	56,4 ± 15,8	59,5%	
	PLAC	68	58,4 ± 13,0	61,2%	

AntiM: antimuscarínicos; DARI: darifenacina; MIRA: mirabegron; OXIB: oxibutinina; SOLI: solifenacina; TOLT: tolterodina; TROS: trospium; PLAC: placebo; NR: não reportado; DP: desvio padrão.



APÊNDICE IV – RESULTADOS

TABELA 3. Desfechos primários de eficácia.

Autor, ano	Grupos comparados	Número de episódios de incontinência urinária em 24 horas	Número de episódios de incontinência urinária de urgência em 24 horas	Número de episódios de urgência em 24 horas	Número de micções em 24 horas
Obloza et al. 2017 (27)	MIRA vs SOLI 5 mg	Δ (MIRA) - (SOLI): 0,24 (IC95% - 0,26; 0,75)	NR	Δ (MIRA) - (SOLI): 0,69 (IC95% - 0,44; 0,94), p=0,02 [favorece SOLI]	Δ (MIRA) - (SOLI): 0,43 (IC95% - 0,21; 0,65), p<0,001
	MIRA vs SOLI 10 mg	Δ (MIRA) - (SOLI): 0,48 (IC95% 0,26; 0,70)	NR	Δ (MIRA) - (SOLI): 0,99 (IC95% 0,74; 1,24), p<0,001 [favorece SOLI]	Δ (MIRA) - (SOLI): 0,80 (IC95% 0,58; 1,02), p<0,001
	MIRA vs TOLT	Δ (MIRA) - (TOLT): -0,05 (IC95% -0,35; 0,24)	NR	Δ (MIRA) - (TOLT): -0,21 (IC95% -0,58; 0,16), p=NS	Δ (MIRA) - (TOLT): 0,10 (IC95% -0,37; 0,57), p=NS
Sebastianelli et al. 2017 (28)	MIRA 50 mg vs TOLT	Δ (MIRA 50 mg) - (TOLT): -0,09 (IC95% -0,35; 0,17), p=0,49, 5 ECR, I ² : 70%, p=0,009	NR	NR	Δ (MIRA 50 mg) - (TOLT): -0,11 (IC95% -0,26; 0,03), p=0,12, 5 ECR, I ² : 44%, p=0,13
	MIRA 100 mg vs TOLT	Δ (MIRA 100 mg) - (TOLT): -0,07 (IC95% -0,26; 0,12), p=NS, 3 ECR, I ² : 36%, p=NS	NR	NR	Δ (MIRA 100 mg) - (TOLT): -0,08 (IC95% -0,27; 0,11), p=0,39, 3 ECR, I ² : 0%, p=0,74
Fonseca et al. 2016 (29)	OXIB vs TOLT	Δ (OXIB) - (TOLT): 0,15 (IC95% - 0,64; 0,94), p=NS, 3 ECR, I ² : 73%, p=0,03	Δ (OXIB) - (TOLT): -0,49 (IC95% -1,00; 0,03), p=NS, 2 ECR, I ² : 0%, p=NS	NR	Δ (OXIB) - (TOLT): 0,00 (IC95% - 0,01; 0,01), p=NS, 4 ECR, I ² : 18%, p=NS
	TOLT 1 mg vs PLAC	Δ (TOLT 1 mg) - (PLAC): -0,26 (IC95% -1,05; 0,53), p=NS, 2 ECR, I ² : 0%, p=NS	NR	NR	Δ (TOLT 1 mg) - (PLAC): -0,55 (IC95% -1,08; -0,02), p=0,04, 3 ECR, I ² : 0%, p=NS
	TOLT 2 mg vs PLAC	Δ (TOLT 2 mg) - (PLAC): -0,45 (IC95% -0,76; -0,14), p=0,005, 6 ECR, I ² : 0%, p=NS	NR	NR	Δ (TOLT 2 mg) - (PLAC): -0,57 (IC95% -0,82; -0,32), p<0,0001, 7 ECR, I ² : 0%, p=NS
	TOLT 4 mg vs PLAC	Δ (TOLT 4 mg) - (PLAC): -0,46 (IC95% -0,83; -0,08), p=0,02, 6 ECR, I ² : 0%, p=NS	NR	NR	Δ (TOLT 4 mg) - (PLAC): -0,66 (IC95% -0,85; -0,47), p<0,0001, 6 ECR, I ² : 0%, p=NS



Autor, ano	Grupos comparados	Número de episódios de incontinência urinária em 24 horas	Número de episódios de incontinência urinária de urgência em 24 horas	Número de episódios de urgência em 24 horas	Número de micções em 24 horas
	TOLT 2 mg vs TOLT 1 mg	Δ (TOLT 2 mg) - (TOLT 1 mg): -0,08 (IC95% -0,75; 0,59), p=NS, 2 ECR, I ² : 0%, p=NS	NR	NR	Δ (TOLT 2 mg) - (TOLT 1 mg): 0,04 (IC95% -0,46; 0,54), p=NS, 3 ECR, I ² : 0%, p=NS
	TOLT 4 mg vs TOLT 2 mg	Δ (TOLT 4 mg) - (TOLT 2 mg): -0,11 (IC95% -0,67; 0,45), p=NS, 3 ECR, I ² : 0%, p=NS	NR	NR	Δ (TOLT 4 mg) - (TOLT 2 mg): -0,73 (IC95% -1,64; 0,18), p=NS, 3 ECR, I ² : 86%, p=0,0008
	SOLI vs PLAC	Δ (SOLI) - (PLAC): -0,77 (IC95% -1,09; -0,45), p<0,0001, 2 ECR, I ² : 0%, p=NS	NR	NR	Δ (SOLI) - (PLAC): -0,77 (IC95% -1,09; -0,45), p<0,0001, 2 ECR, I ² : 0%, p=NS
Owen et al. 2016 (30)	OXIB	Δ (final) - (basal): -0,56 (IC95% -0,95; -0,24), p<0,05	NR	NR	Δ (final) - (basal): -0,72 (IC95% -1,06; -0,36), p<0,05
	OXIB LI	NR	Δ (basal) - (final): 1,61 (IC95% 0,8; 2,42), p<0,05	NR	Δ (basal) - (final): 2,4 (IC95% 1,46; 3,33), p<0,05
	OXIB LP	NR	Δ (basal) - (final): 0,53 (IC95% 20,34; 1,41), p<0,05	NR	Δ (basal) - (final): 1,72 (IC95% 0,68; 2,75), p<0,05
Reynolds et al. 2015 (31)	TOLT LO	NR	Δ (basal) - (final): 1,59 (IC95% 1,12; 2,06), p<0,05	NR	Δ (basal) - (final): 1,99 (IC95% 1,29; 2,68), p<0,05
	TOLT LP	NR	Δ (basal) - (final): 1,67 (IC95% 1,27; 2,08), p<0,05	NR	Δ (basal) - (final): 2,14 (IC95% 1,63; 2,64), p<0,05
	DARI	NR	Δ (basal) - (final): 1,65 (IC95% 0,6; 2,7), p<0,05	NR	Δ (basal) - (final): 2,18 (IC95% 0,31; 4,05), p<0,05
	SOLI	NR	Δ (basal) - (final): 1,47 (IC95% 0,93; 2,02), p<0,05	NR	Δ (basal) - (final): 2,14 (IC95% 1,41; 2,88), p<0,05
Luo et al. 2012 (32)	SOLI vs PLAC	Δ (SOLI) - (PLAC): -0,51 (IC95% -0,76; -0,26), p<0,0001, 7 ECR, I ² : 52%, p=NS	Δ (SOLI) - (PLAC): -0,51 (IC95% -0,76; -0,26), p<0,0001, 7 ECR, I ² : 52%, p=0,07	Δ (SOLI) - (PLAC): -1,08 (IC95% -1,31; -0,85), p<0,0001, 7 ECR, I ² : 0%, p=NS	Δ (SOLI) - (PLAC): -1,07 (IC95% -1,39; -0,76), p<0,0001, 7 ECR, I ² : 57%, p=0,04
	SOLI vs TOLT	Δ (SOLI) - (PLAC): -0,51 (IC95% -0,76; -0,26), p<0,0001, 7 ECR, L6:Q7: 52%, p=NS	Δ (SOLI) - (TOLT): -0,48 (IC95% -0,56; -0,41), p<0,0001, 4 ECR, I ² : 0%, p>0,05).	Δ (SOLI) - (TOLT): -0,37 (IC95% -0,51; -0,23), p<0,0001, 5 ECR, I ² : 0%, p=NS	Δ (SOLI) - (TOLT): -0,06 (IC95% -0,12; -0,01), p<0,02, 5 ECR, I ² : 20%, p=NS



Autor, ano	Grupos comparados	Número de episódios de incontinência urinária em 24 horas	Número de episódios de incontinência urinária de urgência em 24 horas	Número de episódios de urgência em 24 horas	Número de micções em 24 horas
	SOLI 5 mg vs SOLI 10 mg	Δ (SOLI 5 mg) - (SOLI 10 mg): 0,17 (IC95% -0,07; 0,41), p=NS, 3 ECR, I ² : 17%, p=NS	Δ (SOLI 5 mg) - (SOLI 10 mg): 0,17 (IC95% -0,07; 0,41), p>0,05, 3 ECR, I ² : 17%, p=0,30	Δ (SOLI 5 mg) - (SOLI 10 mg): -0,09 (IC95% -0,28; 0,11), p=NS, 4 ECR, I ² : 0%, p=NS	Δ (SOLI 5 mg) - (SOLI 10 mg): 0,29 (IC95% 0,25; 0,34), p<0,0001, 4 ECR, I ² : 0%, p=NS
Herschorn et al. 2017 (34)	SOLI 5 mg	Δ (final) - (basal): -0,45	NR	NR	Δ (final) - (basal): -0,56
	MIRA 25 mg	Δ (final) - (basal): -0,37	NR	NR	Δ (final) - (basal): -0,36
	MIRA 50 mg	NR	NR	NR	Δ (final) - (basal): -0,39
	SOLI+MIRA 25 mg	Δ (final) - (basal): -0,70	NR	NR	Δ (final) - (basal): -0,85
	SOLI+MIRA 50 mg	Δ (final) - (basal): -0,65	NR	NR	Δ (final) - (basal): -0,95
	SOLI+MIRA 25 mg vs MIRA 25 mg	Δ (SOLI+MIRA 25 mg) - (MIRA 25 mg): -0,34 (IC95% -0,58; -0,10), p=0,001	NR	NR	Δ (SOLI+MIRA 25 mg) - (MIRA 25 mg): -0,48 (IC95% -0,76; -0,21), p=0,001
	SOLI+MIRA 50 mg vs MIRA 50 mg	Δ (SOLI+MIRA 50 mg) - (MIRA 50 mg): -0,23 (IC95% -0,47; 0,01), p=NS	NR	NR	Δ (SOLI+MIRA 50 mg) - (MIRA 50 mg): -0,56 (IC95% -0,84; -0,28), p<0,001
Kuo et al. 2015 (35)	MIRA 50 mg	Basal, média \pm DP: 2.54 \pm 3.00 Fim do estudo: 1.16 \pm 2.51 DM \pm DP: -1.16 \pm 2.51	Basal, média \pm DP: 2.16 \pm 2.42 Fim do estudo: 0.43 \pm 1.09 DM \pm DP: -1.73 \pm 2.71	Basal, média \pm DP: 5.53 \pm 3.98 Fim do estudo: 3.56 \pm 3.78 DM \pm DP: -1.97 \pm 3.49	Basal, média \pm DP: 11.6 \pm 3.09 Fim do estudo: 9.46 \pm 2.79 DM \pm DP: -2.12 \pm 2.91
	TOLT 4 mg	Basal, média \pm DP: 1.58 \pm 1.95 Fim do estudo: 0.78 \pm 1.25 DM \pm DP: -0.79 \pm 2.02	Basal, média \pm DP: 1.61 \pm 2.10 Fim do estudo: 0.63 \pm 1.07 DM \pm DP: -0.98 \pm 2.44	Basal, média \pm DP: 5.93 \pm 4.87 Fim do estudo: 3.97 \pm 4.53 DM \pm DP: -1.96 \pm 4.33	Basal, média \pm DP: 12.3 \pm 3.27 Fim do estudo: 11.4 \pm 3.79 DM \pm DP: -0.98 \pm 3.18
	PLAC	Basal, média \pm DP: 2.61 \pm 2.18 Fim do estudo: 2.03 \pm 3.24 DM \pm DP: -0.58 \pm 2.51	Basal, média \pm DP: 2.67 \pm 2.36 Fim do estudo: 1.65 \pm 2.86 DM \pm DP: -1.02 \pm 2.68	Basal, média \pm DP: 5.49 \pm 4.30 Fim do estudo: 4.00 \pm 4.37 DM \pm DP: -1.49 \pm 4.84	Basal, média \pm DP: 13.2 \pm 5.29 Fim do estudo: 11.9 \pm 4.70 DM \pm DP: -1.28 \pm 3.49
	MIRA 50 mg vs PLAC	Δ (MIRA) - (PLAC): -0.84, p=NS	Δ (MIRA) - (PLAC): -1.15, p=NS	Δ (MIRA) - (PLAC): -0.46, p=NS	Δ (MIRA) - (PLAC): -1.42, p=0,004
	TOLT 4 mg vs PLAC	Δ (TOLT) - (PLAC): -0.95, p=NS	Δ (TOLT) - (PLAC): -0.86, p=NS	Δ (TOLT) - (PLAC): -0.25, p=NS	Δ (TOLT) - (PLAC): -0.01, p=NS

DARI: darifenacina; MIRA: mirabegron; OXIB: oxibutinina; SOLI: solifenacina; TOLT: tolterodina; TROS: trospium; PLAC: placebo; LI: liberação imediata; LP: liberação prolongada; ECR: ensaio clínico randomizado; DM: diferença média; I²: heterogeneidade (I *square*d); Δ : diferença entre grupos; IC95%: intervalo de confiança de 95%; NS: não significativo; NR: não reportado.



TABELA 4. Desfechos secundários de eficácia

Autor, ano	Grupos comparados	Noctúria em 24 horas	Volume urinado por micção, mL	Taxa de cura
Obloza et al. 2017 (27)	MIRA vs SOLI 5 mg	NR	Δ (MIRA) - (SOLI): -11,21 (IC95% -17,57; -4,85), $p < 0,001$	NR
	MIRA vs SOLI 10 mg	NR	Δ (MIRA) - (SOLI): -18,94 (IC95% -25,41; -12,48), $p < 0,001$	NR
	MIRA vs TOLT	NR	Δ (MIRA) - (TOLT): -2,34 (IC95% -6,39; 1,69), $p = \text{NS}$	NR
Luo et al. 2012 (32)	SOLI vs PLAC	Δ (SOLI) - (PLAC): -0,14 (IC95% -0,25; -0,04), $p = 0,007$	Δ (SOLI) - (PLAC): 28,78 (IC95% 23,70; 33,86), $p < 0,0001$	NR
	SOLI vs TOLT	Δ (SOLI) - (TOLT): -0,07 (IC95% -0,10; -0,05), $p < 0,0001$	Δ (SOLI) - (TOLT): 10,86 (IC95% 7,38; 14,34), $p < 0,0001$	NR
	SOLI 5 mg vs SOLI 10 mg	Δ (SOLI 5 mg) - (SOLI 10 mg): 0,02 (IC95% -0,17; -0,22), $p = \text{NS}$	Δ (SOLI 5 mg) - (SOLI 10 mg): -10,41 (IC95% -14,19; -6,62), $p < 0,0001$	NR
Madden et al. 2012 (33)	AntiM vs PLAC	NR	NR	Sem episódios de incontinência por 3 dias seguidos no diário: OR: 1,82 (IC95% 1,62; 2,03), $p < 0,0001$, 10 ECR, I^2 : 51%, $p = 0,03$
	OXIB LP vs OXIB LI	NR	NR	Sem episódios de incontinência por 3 dias seguidos no diário: OR: 0,92 (IC95% 0,54; 1,56), $p = \text{NS}$, 2 ECR
Herschorn et al. 2017 (63)	SOLI+MIRA 25 mg vs MIRA 25 mg	NR	Δ (SOLI+MIRA 25 mg) - (MIRA 25 mg): 21,52 (IC95% 15,35; 27,68), $p < 0,001$	NR
	SOLI+MIRA 50 mg vs MIRA 50 mg	NR	Δ (SOLI+MIRA 50 mg) - (MIRA 50 mg): 17,74 (IC95% 11,58; 23,90), $p < 0,001$	NR
	SOLI 5 mg vs PLAC	NR	$p < 0,05$	Sem episódios de incontinência por 3 dias seguidos no diário: OR: 1,34 (IC95% 0,99; 1,79), $p = \text{NS}$ Normalização da frequência de micção: OR: 1,87 (IC95% 1,38; 2,54), $p < 0,001$



Autor, ano	Grupos comparados	Noctúria em 24 horas	Volume urinado por micção, mL	Taxa de cura
	MIRA 25 mg vs PLAC	NR	Δ (MIRA 25 mg) - (PLAC): 4,88, p=NS	Sem episódios de incontinência por 3 dias seguidos no diário: OR: 1,17 (IC95% 0,87; 1,57), p=NS Normalização da frequência de micção: OR: 1,66 (IC95% 1,22; 2,25), p=0,001
	MIRA 50 mg vs PLAC	NR	p<0,05	Sem episódios de incontinência por 3 dias seguidos no diário: OR: 1,40 (IC95% 1,04; 1,87), p=0,027 Normalização da frequência de micção: OR: 1,67 (IC95% 1,23; 2,27), p=0,001
	SOLI+MIRA 25 mg vs PLAC	NR	p<0,05	Sem episódios de incontinência por 3 dias seguidos no diário: OR: 1,75 (IC95% 1,36; 2,26), p<0,001 Normalização da frequência de micção: OR: 2,43 (IC95% 1,86; 3,18), p<0,001
	SOLI+MIRA 50 mg vs PLAC	NR	Δ (SOLI+MIRA 50 mg) - (PLAC): 31,29, p<0,001	Sem episódios de incontinência por 3 dias seguidos no diário: OR: 1,87 (IC95% 1,45; 2,42), p<0,001 Normalização da frequência de micção: OR: 2,67 (IC95% 2,04; 3,49), p<0,001
Kuo et al. 2015 (35)	MIRA 50 mg	Basal, média \pm DP: 2.32 \pm 1.38 Fim do estudo: 1.82 \pm 1.12 DM \pm DP: -0.50 \pm 1.14	Basal, média \pm DP: 152 \pm 54.3 Fim do estudo: 173 \pm 69.7 DM \pm DP: 22.17 \pm 47.8	NR
	TOLT 4 mg	Basal, média \pm DP: 2.35 \pm 1.51 Fim do estudo: 1.90 \pm 1.30 DM \pm DP: -0.45 \pm 1.25	Basal, média \pm DP: 148 \pm 60.7 Fim do estudo: 161 \pm 67.0 DM \pm DP: 13.30 \pm 36.9	NR
	PLAC	Basal, média \pm DP: 2.66 \pm 1.73 Fim do estudo: 2.12 \pm 1.47 DM \pm DP: -0.55 \pm 1.54	Basal, média \pm DP: 150 \pm 63.4 Fim do estudo: 156 \pm 67.5 DM \pm DP: 5.54 \pm 32.3	NR
	MIRA 50 mg vs PLAC	Δ (MIRA) - (PLAC): - 0.13 (0.18), p=NS	Δ (MIRA) - (PLAC): 16.70 (6.69), p=0,013	NR
	TOLT 4 mg vs PLAC	Δ (TOLT) - (PLAC): - 0.06 (0.18), p=NS	Δ (TOLT) - (PLAC): 7.59 (6.69), p=NS	NR

DARl: darifenacina; MIRA: mirabegron; OXIB: oxibutinina; SOLI: solifenacina; TOLT: tolterodina; TROS: trospium; PLAC: placebo; LI: liberação imediata; LP: liberação prolongada; ECR: ensaio clínico randomizado; DM: diferença média; I²: heterogeneidade (I squared); Δ : diferença entre grupos; IC95%: intervalo de confiança de 95%; NS: não significativo; NR: não reportado.



TABELA 5. Eventos adversos do estudo de FONSECA et al. 2016 (29) .

Evento adverso, n (%)	Fonseca et al. 2016 (29)						
	OXIB vs. TOLT	TOLT 1 mg vs. PLAC	TOLT 2 mg vs. PLAC	TOLT 4 mg vs. PLAC	TOLT 2 mg vs. TOLT 1 mg	TOLT 4 mg vs. TOLT 2 mg	SOLI vs. PLAC
Constipação	RR: 0,88 (IC95% 0,52; 1,49), p=NS, 2 ECRs, I2: 0%, p=NS	NR	RR: 1,61 (IC95% 1,11; 2,32), p=0,01, 4 ECRs, I2: 0%, p=NS	RR: 1,52 (IC95% 1,11; 2,09), p=0,009, 5 ECRs, I2: 0%, p=NS	NR	NR	RR: 3,06 (IC95% 0,62; 15,17), p=NS, 2 ECRs, I2: 80%, p=0,03
Boca seca	RR: 1,49 (IC95% 1,06; 2,10), p=0,02, 4 ECRs, I2: 84%, p=0,0003	RR: 2,33 (IC95% 1,26; 4,29), p=0,007, 2 ECRs, I2: 0%, p=NS	RR: 3,72 (IC95% 3,05; 4,54), p<0,0001, 7 ECRs, I2: 0%, p=NS	RR: 2,88 (IC95% 2,40; 3,45), p<0,0001, 6 ECRs, I2: 0%, p=NS	RR: 1,69 (IC95% 1,26; 2,28), p=0,0005, 3 ECRs, I2: 0%, p=NS	RR: 0,79 (IC95% 0,68; 0,92), p=0,002, 3 ECRs, I2: 0%, p=NS	RR: 3,73 (IC95% 1,80; 7,72), p=0,0004, 2 ECRs, I2: 64%, p=NS
Descontinuação do tratamento devido a eventos adversos	p=NS	p=NS	p=NS	p=NS	p=NS	p=NS	p=NS

OXIB: oxibutinina; SOLI: solifenacina; TOLT: tolterodina; PLAC: placebo; ECR: ensaio clínico randomizado; I2: heterogeneidade (*I squared*); RR: risco relativo; IC95%: intervalo de confiança de 95%; NS: não significativo; NR: não reportado.



TABELA 6. Eventos adversos do estudo de REYNOLDS et al. 2015 (31) .

Evento adverso, n (%)	PLAC	OXIB LI	OXIB LP	TOLT LI	TOLT LP	DARI	SOLI
Eventos cardiovasculares	0 - 0,9% (n=3)	0,2 - 1,2% (n=3)	NR	0% (n=1)	0 - 5% (n=2)	0,5% (n=1)	0,3% (n=1)
Constipação	0 - 7,6% (n=30)	0 - 52% (n=14)	6,4 - 8,6% (n=5)	2,5 - 30% (n=14)	1 - 10,2% (n=14)	18,5 - 44% (n=6)	4,3 - 45% (n=16)
Diarreia	1,2 - 5,4% (n=8)	1 - 5% (n=3)	7,9 - 14% (n=3)	3 - 3,4% (n=2)	1,8 - 6,8% (n=6)	NR	2,1% (n=1)
Tontura ou vertigem	0 - 3,8% (n=10)	0 - 38% (n=10)	3,8 - 11% (n=5)	1,7 - 16,7% (n=5)	1,4 - 2,6% (n=7)	0 - 24% (n=2)	1 - 26% (n=6)
Boca seca	0 - 21% (n=36)	5,9 - 100% (n=20)	14 - 68% (n=9)	10 - 56,7% (n=17)	7,3 - 39% (n=19)	20,4 - 77% (n=6)	6,9 - 99% (n=18)
Dispepsia	0 - 5% (n=6)	1,1 - 27% (n=6)	5,3 - 11% (n=3)	1,7 - 9% (n=8)	2,7 - 7% (n=3)	5,2 - 8,7% (n=2)	1,3 - 4,7% (n=4)
Fadiga	0,5 - 2% (n=8)	9 - 15% (n=2)	1,6 - 18% (n=2)	1 - 3,6% (n=2)	2 - 3,8% (n=4)	NR	<1 - 1,3% (n=2)
Cefaleia	0 - 8% (n=22)	0 - 37% (n=10)	5,6 - 12% (n=6)	3 - 16,7% (n=11)	1 - 8% (n=14)	3,8 - 38% (n=5)	0,8 - 28% (n=9)
Alteração da micção	0 - 0,9% (n=3)	14 - 29% (n=2)	3,2 - 4% (n=2)	0 - 9% (n=7)	1% (n=1)	NR	2,1 - 5,1% (n=3)
Insônia	<1 - 2,2% (n=3)	2 - 50% (n=2)	0,5 - 1,8% (n=3)	0,5 - 3,3% (n=5)	0,8 - 1,7% (n=3)	36% (n=1)	0,8 - 28% (n=2)
Náusea ou vômito	0 - 11% (n=9)	1,1 - 17% (n=10)	3,2 - 5% (n=3)	1,6 - 7% (n=6)	0 - 2,7% (n=5)	NR	1 - 5,6% (n=5)
Eventos respiratórios	0 - 14% (n=6)	3 - 13% (n=2)	6% (n=1)	10 - 16% (n=2)	4% (n=1)	0,3 - 5,6% (n=2)	1,8 - 4,6% (n=4)
Sonolência	0 - 2% (n=6)	3 - 40% (n=4)	1 - 4,3% (n=4)	1,6 - 16,7% (n=5)	0 - 3% (n=4)	NR	0% (n=1)
Infecção do trato urinário	0 - 11% (n=12)	<1 - 18% (n=3)	5,1 - 12% (n=2)	3 - 19% (n=4)	1 - 4,1% (n=8)	1,1 - 4,8% (n=3)	3,4 - 15% (n=5)
Alterações da visão	0 - 7,7% (n=16)	1,2 - 44% (n=10)	2,2 - 3,3% (n=4)	0,6 - 13,3% (n=8)	<1 - 6% (n=6)	0 - 33% (n=3)	0 - 33% (n=16)
Qualquer evento adverso	9,3 - 68,3% (n=17)	29,6 - 92% (n=3)	51% (n=1)	53% (n=1)	9,7 - 74% (n=9)	47,9 - 63,6% (n=2)	20,7 - 72% (n=8)
Descontinuação do tratamento devido a eventos adversos	0 - 6% (n=26)	11,1 - 17% (n=3)	6,2 - 13% (n=4)	1,9 - 15% (n=6)	0 - 6,3% (n=10)	3,2 - 10,8% (n=2)	3 - 10,9% (n=10)

DARI: darifenacina; OXIB: oxibutinina; SOLI: solifenacina; TOLT: tolterodina; PLAC: placebo; LI: liberação imediata; LP: liberação prolongada; NR: não reportado.



TABELA 7. Eventos adversos dos estudos de LUO et al. 2012 (32) e HERSCHORN et al. 2017 (34).

Evento adverso, n (%)	Luo et al. 2012 (32)			Herschorn et al. 2017 (34)					
	SOLI vs. PLAC	SOLI vs. TOLT	SOLI 5 mg vs. SOLI 10 mg	PLAC	SOLI 5 mg	MIRA 25 mg	MIRA 50 mg	SOLI+MIRA 25 mg	SOLI+MIRA 50 mg
Constipação	OR: 2,87 (IC95% 2,10; 3,92), p=0,001	OR: 2,91 (IC95% 1,86; 4,56), p<0,0001	OR: 0,64 (IC95% 0,34; 1,20), p=NS	6 (1,4%)	6 (1,4%)	11 (2,6%)	6 (1,4%)	38 (4,5%)	31 (3,7%)
Boca seca	OR: 5,57 (IC95% 4,24; 7,32), p<0,0001	OR: 1,09 (IC95% 0,89; 1,34), p=NS	OR: 0,45 (IC95% 0,26; 0,76), p=0,003	8 (1,9%)	17 (4,0%)	14 (3,3%)	25 (5,9%)	74 (8,7%)	61 (7,2%)
Alterações da visão	OR: 2,15 (IC95% 1,36; 3,41), p=0,001	OR: 3,19 (IC95% 1,14; 8,95), p=0,03	OR: 0,65 (IC95% 0,43; 1,00), p=NS	3 (0,7%)	1 (0,2%)	0	2 (0,5%)	5 (0,6%)	6 (0,7%)
Infecção Trato urinário	NR	NR	NR	21 (4,9%)	18 (4,3%)	16 (3,8%)	21 (5,0%)	60 (7,0%)	44 (5,2%)
Retenção urinária	NR	NR	NR	0	0	0	3 (0,7%)	8 (0,9%)	10 (1,2%)
Retenção urinária	NR	NR	NR	0	0	0	1 (0,2%)	4 (0,5%)	5 (0,6%)
Retenção urinária aguda	NR	NR	NR	0	0	0	0	0	1 (0,1%)
Volume urinário residual aumentado	NR	NR	NR	0	0	0	0	3 (0,4%)	3 (0,4%)
urina residual	NR	NR	NR	0	0	0	0	1 (0,1%)	0
Esvaziamento incompleto da bexiga	NR	NR	NR	0	0	0	1 (0,2%)	1 (0,1%)	0
Hipersensibilidade	NR	NR	NR	4 (0,9%)	4 (0,9%)	4 (0,9%)	3 (0,7%)	9 (1,1%)	4 (0,5%)
Glaucoma	NR	NR	NR	0	1 (0,2%)	0	0	1 (0,1%)	1 (0,1%)
Sonolência	NR	NR	NR	11 (2,6%)	11 (2,6%)	15 (3,6%)	12 (2,8%)	29 (3,4%)	13 (1,5%)
Dispepsia	NR	NR	NR	3 (0,7%)	1 (0,2%)	1 (0,2%)	1 (0,2%)	10 (1,2%)	16 (1,9%)
Qualquer evento adverso	NR	SOLI: 10,14% TOLT: 7,74% OR: 1,46 (IC95% 0,81; 2,61), p=NS	SOLI 5 mg: 6,65% SOLI 10 mg: 6,27% OR: 1,07 (IC95% 0,53; 2,15), p=NS	145 (33,8%)	135 (31,9%)	147 (34,8%)	149 (35,2%)	345 (40,4%)	314 (37,0%)
Evento adverso relacionado à droga	NR	NR	NR	45 (10,5%)	37 (8,7%)	52 (12,3%)	63 (14,9%)	157 (18,4%)	150 (17,7%)
Evento adverso grave	NR	NR	NR	8 (1,9%)	6 (1,4%)	5 (1,2%)	3 (0,7%)	12 (1,4%)	19 (2,2%)
Evento adverso grave relacionado à droga	NR	NR	NR	0	1 (0,2%)	1 (0,2%)	0	2 (0,2%)	3 (0,4%)
Descontinuação do tratamento devido a eventos adversos	NR	NR	NR	9 (2,1%)	7 (1,7%)	10 (2,4%)	7 (1,7%)	20 (2,3%)	22 (2,6%)



Evento adverso, n (%)	Luo et al. 2012 (32)				Herschorn et al. 2017 (34)				
	SOLI vs. PLAC	SOLI vs. TOLT	SOLI 5 mg vs. SOLI 10 mg	PLAC	SOLI 5 mg	MIRA 25 mg	MIRA 50 mg	SOLI+MIRA 25 mg	SOLI+MIRA 50 mg
Descontinuação do tratamento devido a eventos adversos relacionados à droga	NR	NR	NR	7 (1,6%)	4 (0,9%)	6 (1,4%)	5 (1,2%)	17 (2,0%)	19 (2,2%)

SOLI: solifenacina; TOLT: tolterodina; PLAC: placebo; OR: razão de chances (*odds ratio*); IC95%: intervalo de confiança de 95%; NS: não significativo; NR: não reportado.

TABELA 8. Eventos adversos do estudo de KUO et al. 2015 (35).

Eventos adversos, n (%)	Kuo et al. 2015 (35)		
	MIRA 50mg	TOLT 4mg	PLAC
EAET	36 (42,4%)	40 (49,4%)	33 (42,9%)
EAET Sérios	1 (1,3%)	0	0
EAET relacionados às drogas	20 (23,5%)	24 (29,6%)	19 (24,7%)
EAET sérios relacionados às drogas	0	0	0
Hipertensão	2 (2,4%)	1 (1,2%)	0
EAET- Cardiovasculares	6	9	10
Retenção urinária	0	0	0
Boca seca	3 (3,9%)	6 (7,1%)	7 (8,6%)
Descontinuação devido a EAET	2 (2,4%)	1 (1,2%)	1 (1,3%)
Descontinuação devido a EAET relacionados às drogas	1 (1,2%)	0	1 (1,3%)
Morte devido ao EA	1 (1,3%)	0	0

MIRA: mirabegron; TOLT: tolterodina; PLAC: placebo; EAET: eventos adversos emergentes do tratamento.