

Antimuscarínicos (oxibutinina, tolterodina, solifenacina e darifenacina) para o tratamento da disfunção de armazenamento em pacientes com bexiga neurogênica.

Nº 508  
Fevereiro/2020



medicamento

# RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO

**MINISTÉRIO DA SAÚDE**

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE  
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS NA SAÚDE  
COORDENAÇÃO MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Antimuscarínicos (oxibutinina, tolterodina, solifenacina e darifenacina) para o tratamento da disfunção de armazenamento em pacientes com bexiga neurogênica.



2020 Ministério da Saúde.

*Elaboração, distribuição e informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde  
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde  
Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias na Saúde  
Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde  
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](mailto:conitec@saude.gov.br)

***Elaboração do relatório***

Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz e  
COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE –  
CMATS/DGITIS/SCTIE/MS

*Elaboração do estudo*

Haliton Alves de Oliveira Junior  
Mariana Michel Barbosa  
Jessica Yumi Matuoka

*Monitoramento do Horizonte Tecnológico*

Thais Conceição Borges

*Revisão Técnica*

Clementina Corah Lucas Prado  
Edison Vieira de Melo Junior  
Priscilla Magalhães Loze

*Supervisão*

Vania Cristina Canuto – DIRETORA DO DGITIS/SCTIE/MS



## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Diferença média de ganho de qualidade de vida (I-QoL), após 4 semanas, entre solifenacina 5 mg e placebo (Amarengo et al. 2015) .....	25
<b>Figura 2:</b> Diferença média de ganho de qualidade de vida (I-QoL), após 4 semanas, entre solifenacina 10 mg e placebo (Amarengo et al. 2015) .....	25
<b>Figura 3:</b> Diferença média de ganho de qualidade de vida (I-QoL), após 4 semanas, entre oxibutinina 15 mg e placebo (Amarengo et al. 2015) .....	26
<b>Figura 4:</b> Fluxograma de seleção dos estudos. ....	50
<b>Figura 5:</b> Sumarização do risco de viés por estudo e global. ....	51

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1:</b> Ficha técnica dos antimuscarínicos avaliados no presente relatório de recomendação.....	15
<b>Quadro 2:</b> Eixos norteadores para a elaboração da pergunta de pesquisa de acordo com acrônimo pico.....	18
<b>Quadro 3:</b> Custos unitários, mensal e anual dos antimuscarínicos e da mirabegrona.....	27
<b>Quadro 4:</b> Estimativa da população elegível no ano de 2020 e incremento populacional até 2024, de acordo com condição neurológica. ....	28
<b>Quadro 5:</b> Cenário 1 do impacto orçamentário da incorporação dos antimuscarínicos e mirabegrona para o tratamento de pacientes com bexiga neurológica dos anos de 2020 a 2024.....	30
<b>Quadro 6:</b> Cenários alternativos da estimativa de custo com a incorporação de cada um dos antimuscarínicos e mirabegrona para o tratamento de pacientes com bexiga neurológica dos anos de 2020 a 2024. ....	31
<b>Quadro 7:</b> Sumarização das ideias centrais e respostas .....	43
<b>Quadro 8:</b> Estratégias de busca de evidências dos antimuscarínicos em base de dados. ....	49

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Principais condições neurológicas, por localização, que podem afetar o funcionamento do trato urinário inferior. ....	11
<b>Tabela 2:</b> Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº [66/2019] de acordo com a origem .....	38
<b>Tabela 3:</b> Características demográficas de todos os participantes (pessoa física) da consulta pública nº [66/2019]. ....	38
<b>Tabela 4:</b> Características dos estudos incluídos.....	52
<b>Tabela 5:</b> Características basais dos participantes dos estudos incluídos.....	53
<b>Tabela 6:</b> Principais resultados de eficácia dos estudos incluídos.....	54
<b>Tabela 7:</b> Principais eventos adversos relatados pelos estudos incluídos.....	57



## SUMÁRIO

SUMÁRIO.....	2
1. CONTEXTO .....	4
2. APRESENTAÇÃO .....	6
3. RESUMO EXECUTIVO .....	7
4. CONDIÇÃO CLÍNICA .....	11
4.1. 11	
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos.....	11
4.2. Tratamento recomendado.....	12
5. A TECNOLOGIA .....	13
5.1. Descrição .....	13
5.2. Ficha técnica .....	14
6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA .....	18
6.1. Estratégias de busca .....	18
6.2. Pergunta.....	18
6.3. Avaliação da qualidade.....	19
6.4. Resultados dos estudos selecionados .....	19
6.4.1. Caracterização dos estudos incluídos.....	19
6.4.2. Resultados de eficácia .....	20
6.4.3. Resultados de segurança.....	23
7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	25
8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	27
9. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS .....	32
10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....	33
11. CONSIDERAÇÕES GERAIS .....	34
12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR .....	36
13. CONSULTA PÚBLICA.....	37
13.1. Contribuições sobre experiência ou opinião .....	38
13.2. Avaliação global das contribuições .....	39
13.3. Sumarização e respostas.....	42
14. RECOMENDAÇÃO FINAL.....	45
15. DECISÃO.....	46
16. REFERÊNCIAS.....	47



<b>APÊNDICE I – ESTRATÉGIAS DE BUSCA.....</b>	<b>49</b>
<b>APÊNDICE II. FLUXOGRAMA.....</b>	<b>50</b>
<b>APÊNDICE III. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS INCLUÍDOS .....</b>	<b>51</b>
<b>APÊNDICE IV. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS .....</b>	<b>52</b>
<b>APÊNDICE V. CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES DOS ESTUDOS INCLUÍDOS .....</b>	<b>53</b>
<b>APÊNDICE VI. RESULTADOS DE EFICÁCIA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS .....</b>	<b>54</b>
<b>APÊNDICE VII. PRINCIPAIS EVENTOS ADVERSOS RELATADOS PELOS ESTUDOS INCLUÍDOS .</b>	<b>57</b>



## 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 Sistema Único de Saúde (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 no Sistema Único de Saúde – 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, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (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 e Inovação em Saúde (DGITIS/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, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde 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 se refere à análise crítica das evidências científicas sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário dos antimuscarínicos (oxibutinina, tolterodina, solifenacina e darifenacina) para o tratamento da disfunção de armazenamento em pacientes adultos com bexiga neurogênica, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

A necessidade desta avaliação foi sugerida pelo grupo elaborador do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de bexiga neurogênica.



### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologias:** Antimuscarínicos (oxibutinina, tolterodina, solifenacina e darifenacina).

**Indicação:** Disfunção de armazenamento em pacientes adultos com bexiga neurogênica.

**Introdução:** A bexiga neurogênica é um termo aplicado ao mau funcionamento da bexiga urinária e do esfíncter urinário, devido à disfunção neurológica que resulta de trauma, doença ou lesão interna ou externa. Alguns pacientes com disfunção neurogênica do trato urinário inferior apresentam sintomas que se relacionam com o armazenamento prejudicado de urina, como o aumento da frequência de micção, urgência urinária e incontinência urinária.

**Pergunta:** Qual a eficácia e a segurança da oxibutinina, tolterodina, solifenacina e darifenacina para disfunção de armazenamento em pacientes adultos com bexiga neurogênica?

**Evidências científicas:** Para a pergunta sobre a eficácia e segurança dos antimuscarínicos (oxibutinina, tolterodina, solifenacina e darifenacina) foram recuperadas 868 referências por meio das estratégias de busca, das quais cinco foram incluídos, sendo todos ECR. Os principais desfechos de eficácia avaliados pelos estudos incluídos foram: capacidade máxima da bexiga, número de episódios de incontinência diária, número de cateterizações diárias, *Incontinence Quality of Life* (I-QoL) e *score Patient Perception of Bladder Condition* (PPBC). Além dos desfechos de eficácia, foram avaliados os eventos adversos. Um estudo evidenciou que a oxibutina intravesical promoveu maior ganho em volume cistométrico que a oxibutinina oral (aumento médio (DP) de 116,6 (27,5) e 18,1 (27,5) mL, respectivamente para oxibutinina vesical e oral –  $p = 0,009$ ). Ademais, um outro estudo evidenciou que a solifenacina, nas dosagens de 5 e 10 mg, e a oxibutinina, na dose de 15 mg, proporcionaram aumento significativo no volume cistométrico em relação ao placebo (aumento médio (DP) de 77,8 (115,4) mL, 134,2 (124,7) mL, e 134,2 (124,7) mL, respectivamente para solifenacina 5 mg, solifenacina 10 mg e oxibutinina de 15 mg –  $p < 0,01$  para todas as comparações versus placebo). Dois estudos compararam a tolterodina versus placebo, para o desfecho volume cistométrico. Um dos estudos não exibiu diferença entre os grupos. O outro mostrou efeito dose resposta para a tolterodina, sendo a dose de 4 mg a mais eficaz em relação ao placebo ( $p = 0,009$ ). Para o desfecho número de episódios de incontinência/dia, após quatro semanas, a oxibutinina 15 mg apresentou uma redução média (DP) de -2,71 (2,84) episódios de incontinência/dia, enquanto o grupo que recebeu solifenacina 10 mg apresentou redução de -0,57 (2,29) episódios de IU/dia ( $p < 0,01$ ), após quatro semanas. Outro estudo, que comparou a oxibutinina à tolterodina, ambas em dose



personalizada (média de 8,4 mg/dia para tolterodina e 12,5 mg/dia para a oxibutinina), não mostrou diferença significativa entre as terapias, para qualquer um dos desfechos de eficácia avaliados. O desfecho primário de qualidade de vida (I-QoL), apenas apresentou resultados de comparação para a oxibutinina, quando em formulação vesical versus oral. Nesse caso, não houve diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,730$ ). Para além dessa comparação, os desfechos de qualidade de vida (I-QoL) e funcionalidade (PPBC), não apresentaram resultados de comparação para qualquer outro estudo avaliado. Ademais, mesmo para o desfecho de redução de episódios de IU, existe dúvida em relação à significância clínica do resultado, haja vista que a redução média de episódios foi  $< 2$  para a maioria dos estudos, diante de um cenário basal de 2-5 episódios/dia. A qualidade metodológica dos estudos foi baixa e não existem comparações diretas que englobem os quatro antimuscarínicos considerados (darifenacina, oxibutinina, tolterodina e solifenacina).

**Avaliação econômica:** Os estudos avaliados neste relatório não incluíram a análise da darifenacina. Além disso, não existe um estudo que avalie os antimuscarínicos *versus* um comparador em comum e, mesmo que fosse estabelecida a comparação indireta entre eles, o desfecho primordial, que avalia a qualidade de vida, não está presente em todos os estudos incluídos. O estudo que permitiria o maior número de comparações seria o de Amarenco et al. 2015, pois incluiu a solifenacina em 5 e 10 mg, além da oxibutinina e o placebo. No entanto, o estudo não forneceu o valor da diferença entre os braços, quanto ao ganho em qualidade de vida (I-QoL), entre início e fim do estudo. Realizamos os testes estatísticos para essa diferença não relatada e vimos que todas, sem exceção, foram não significativas. Sendo assim, devido ao alto risco de viés do estudo de Amarenco et al. 2015, à falta de estudos que avaliassem a darifenacina e à ausência do desfecho I-QoL em alguns estudos, não seria plausível realizar uma análise econômica utilizando desfechos substitutos ou não significativos (estatística e clinicamente).

**Avaliação de impacto orçamentário:** A análise de impacto orçamentário adotou a perspectiva do SUS e um horizonte temporal de cinco anos (2020-2024). O custo dos tratamentos medicamentosos limitou-se ao valor de aquisição dos medicamentos, (oxibutinina, tolterodina, solifenacina, darifenacina e mirabegrona) obtidos do Banco de Preços em Saúde. Dada a ausência de dados específicos para indivíduos com bexiga neurogênica, foram consideradas as quatro principais causas de bexiga neurogênica: doença de Parkinson (DP), esclerose múltipla (EM), acidente vascular cerebral (AVC) e danos na coluna vertebral (DCV). As porcentagens de



uso dos agentes antimuscarínicos foram obtidas de uma publicação do Sistema de Saúde Inglês (NHS). Com isso, a estimativa de impacto orçamentário neste cenário decorrente da incorporação dos antimuscarínicos e mirabegrona seria de R\$ 2.095.249.966,02 bilhões no primeiro ano de incorporação. Após cinco anos de incorporação esse valor seria de R\$ 10.679.375.762,42 bilhões de reais. Cenários alternativos foram elaborados, considerando a incorporação de apenas um dos medicamentos. Nestes cenários as estimativas de impacto orçamentário, decorrentes da incorporação de cada um dos antimuscarínicos e mirabegrona, após cinco anos de incorporação, variaram de R\$ 3.486.573.869,54 a R\$ 20.415.826.991,67 bilhões de reais, sendo a oxibutinina e a tolterodina, respectivamente, os cenários de menor e maior custo.

**Experiência internacional:** O CADTH recomenda a darifenacina e solifenacina para o tratamento de bexiga hiperativa, não havendo recomendação para bexiga neurogênica. O NICE recomenda medicamentos antimuscarínicos para pessoas com doença da medula espinhal.

**Monitoramento do horizonte tecnológico:** foram realizadas buscas no ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar potenciais medicamentos para o tratamento de pacientes adultos com bexiga neurogênica. Não foram encontrados medicamentos nas fases de desenvolvimento clínico, contudo foi detectado a fesoterodina em estudo para pacientes pediátricos com incontinência urinária de causa neurológica.

**Considerações gerais:** Os antimuscarínicos disponíveis atualmente no Brasil são: oxibutinina, tolterodina, solifenacina e darifenacina. No entanto, há pouca evidência científica sobre a eficácia e segurança desses medicamentos e qual seria o ideal para o tratamento de disfunção de armazenamento em pacientes neurogênicos adultos. A qualidade metodológica dos estudos encontrados foi baixa e não existem comparações diretas que englobem os quatro antimuscarínicos aqui considerados (darifenacina, oxibutinina, tolterodina e solifenacina).

**Recomendação preliminar:** pelo exposto, a Conitec, em sua 82ª reunião ordinária, no dia 09 de outubro de 2019, recomendou a não incorporação no SUS dos antimuscarínicos (oxibutinina, tolterodina, solifenacina e darifenacina) para o tratamento da bexiga neurogênica. Além do aspecto financeiro, considerou-se, primordialmente, a ausência de benefício clínico significativo e baixa qualidade da evidência analisada.

**Consulta pública:** Foram recebidas nove contribuições de experiência ou opinião, sendo sete discordantes da recomendação preliminar, uma não discordou nem concordou e uma foi



excluída por não ter conteúdo analisável. A Conitec entendeu que não houve argumentação suficiente para alterara sua recomendação inicial.

**Recomendação final:** Os membros da Conitec presentes na 85ª reunião ordinária, no dia 04 de fevereiro de 2020, deliberaram, por unanimidade, por recomendar a não incorporação no SUS dos antimuscarínicos (oxibutinina, tolterodina, solifenacina e darifenacina) para o tratamento da disfunção de armazenamento em pacientes com bexiga neurogênica.

**Decisão:** não incorporar os antimuscarínicos (oxibutinina, tolterodina, solifenacina e darifenacina) para o tratamento da disfunção de armazenamento em pacientes com bexiga neurogênica, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, conforme a Portaria nº 9, publicada no Diário Oficial da União nº 49, seção 1, página 187, em 12 de março de 2020.



## 4. CONDIÇÃO CLÍNICA

### 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

A função normal da bexiga urinária é armazenar e expulsar urina de forma coordenada e controlada. Esta atividade coordenada é regulada pelo sistema nervoso central (SNC) e periférico (1). A bexiga neurogênica é um termo aplicado ao mau funcionamento da bexiga urinária e esfíncter urinário devido à disfunção neurológica que resulta de trauma, doença ou lesão interna ou externa, que possa afetar a coluna cervical ou a inervação periférica relacionada ao processo de controle da bexiga e esfíncter urinário (2, 3).

A natureza do dano ao SNC também é relevante (2, 3). Na população pediátrica, o dano neurológico é, frequentemente, resultado de defeitos congênitos e perinatais, como paralisia cerebral, disrafismo espinhal ou agenesia sacral. Também é possível distinguir entre condições que produzem dano fixo ou estável ao sistema nervoso (por exemplo, acidente vascular cerebral, lesão da medula espinhal e compressão da cauda equina) e aqueles que produzem danos progressivos através de processos que podem ser inflamatórios ou degenerativos. Exemplos de condições progressivas incluem demências, doença de Parkinson, esclerose múltipla e neuropatia periférica (3). A **Tabela 1** abaixo elenca as principais causas neurogênicas de incontinência urinária.

**Tabela 1:** Principais condições neurogênicas, por localização, que podem afetar o funcionamento do trato urinário inferior.

Topografia do dano	Lesões congênitas e perinatais	Condições adquiridas estáveis	Condições adquiridas progressivas ou degenerativas
Condições cerebrais	-Paralisia cerebral	-AVC -Trauma	-Esclerose múltipla -Doença de Parkinson -Demências
Condições da coluna vertebral suprasacral	- Disrafismo espinhal	-Trauma na coluna vertebral	-Esclerose múltipla -Espondilose cervical com mielopatia
Condições em nervos periféricos ou coluna vertebral sacral	-Disrafismo espinhal -Agenesia sacral -Anomalias anorretais	-Síndrome de cauda equina -Trauma na coluna vertebral -Dano em nervo periférico devido a cirurgia pélvica radical	Neuropatia periférica

Fonte: adaptado de NICE (3)

Alguns pacientes com disfunção neurogênica do trato urinário inferior apresentam sintomas que se relacionam com o armazenamento prejudicado de urina, como o aumento da frequência de micção, urgência urinária e incontinência urinária. Os sintomas de esvaziamento



incluem a hesitação, fluxo urinário lento, necessidade de esforço durante a micção e retenção urinária. Problemas de armazenamento e esvaziamento também podem surgir em combinação (3).

Os sintomas do trato urinário têm um impacto significativo na qualidade de vida, podendo causar constrangimento, levar ao isolamento social e prejudicar as atividades da vida diária. A gravidade e a natureza da incontinência neurogênica dependem de muitos fatores, incluindo o local, a extensão e a evolução da lesão neurológica. A incontinência pode surgir como resultado da hiperatividade da bexiga, disfunção dos esfíncteres uretrais ou uma combinação dos dois (3).

Também é frequente que as intervenções médicas não restaurem a função urinária normal. A qualidade de vida é afetada pela disfunção miccional e pode ser melhorada pelas alternativas terapêuticas disponíveis, como o treinamento do músculo do assoalho pélvico, medicamentos e cirurgias específicas. No entanto, muitos pacientes terão que lidar com: os efeitos colaterais da medicação; com as consequências sociais e psicológicas do uso contínuo de dispositivos absorventes, de cateterismo vesical intermitente ou cateterismo permanente, de *slings* e esfíncter artificial (3).

A terapia adequada para a bexiga neurogênica e o resultado de tratamento bem-sucedido são baseados em um diagnóstico preciso por meio da história clínica, exame físico, diário miccional, juntamente com uma variedade de exames complementares, incluindo urodinâmica e estudos de imagem (2).

## **4.2. Tratamento recomendado**

O tratamento farmacológico do fator vesical na disfunção miccional neurogênica é realizado para situações em que há uma hiperatividade do músculo detrusor. Não há, até o momento, recomendação para o uso de medicamentos para o tratamento da hipoatividade detrusora neurogênica.

O arsenal farmacológico para tratamento da bexiga hiperativa/hiperatividade detrusora envolve medicações antimuscarínicos (ou anticolinérgicos) e os inibidores Beta 3.



## 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 (4-7).

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 (6).

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 (5).

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 (7). É indicada para o alívio dos sintomas de frequência urinária, incontinência urinária ou urgência associados com uma bexiga hiperativa (7).

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 (4). 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 (4).





Causas comuns associadas à bexiga neurogênica incluem a doença de Parkinson, a doença de Alzheimer, a esclerose múltipla e espondilose. O Sistema Único de Saúde (SUS) dispõe de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) específicos para cada uma dessas condições, disponibilizando tecnologias para o diagnóstico e o tratamento adequado dessas condições. No contexto da bexiga neurogênica, 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

As fichas técnicas dos antimuscarínicos estão descritas no **Quadro 1**.



**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 oxibutinina (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 oxibutinina); EMS Sigma Pharma LTDA (Cloridrato de oxibutinina).	Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.	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	Urgência miccional e bexiga neurogênica			
Posologia e forma de administração	A dose usual é de 1 comprimido de 5 mg, 2 a 3 vezes ao dia, por via oral.	A dose diária total é de 4 mg em dose única diária. A dose diária total pode ser diminuída para 2 mg baseado na tolerância individual.	A dose recomendada é 5 mg/dia. Se a dose de 5 mg for bem tolerada, pode ser aumentada para 10 mg/dia.	A dose inicial recomendada é de 7,5 mg/dia. Para pacientes que necessitam de maior alívio de sintomas, a dose pode ser aumentada para 15 mg/dia, a partir de duas semanas do início do tratamento, com base em



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)
				respostas individuais. A dose terapêutica máxima diária recomendada é de 15 mg/dia.
Situação da patente	Patente expirada; medicamento já possui genérico.	Sob patente <sup>1</sup> . 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.
Precauções e advertências	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.			
Eventos adversos (bula)	<b>Muito comuns:</b> tontura, sonolência, xerostomia, constipação e náuseas; <b>Comuns:</b> arritmia, dor precordial, hipotensão, edema, rubor, hipertensão, taquicardia, cefaleia, nervosismo, insônia, confusão mental, depressão, fadiga, prurido, xeroderma, hiperglicemia, diarreia,	<b>Eventos adversos considerados potencialmente relacionados ao fármaco a partir de estudos da tolterodina cápsulas:</b> Infecções e Infestações: sinusite; Distúrbio do Sistema Imune: reações alérgicas;	<b>Muito comum:</b> boca seca. <b>Comum:</b> visão borrada, constipação, náusea, dispepsia, dor abdominal. <b>Reação incomum:</b> infecção do trato urinário, cistite, sonolência, disgeusia, olhos secos, secreção no nariz, doenças de	<b>Muito comum:</b> Constipação, boca seca; <b>Comum:</b> Cefaléia, olhos secos, ressecção nasal, dor abdominal, náusea, dispepsia, rash cutâneo, pele seca, prurido, hiperidrose; <b>Incomum:</b> Infecção do

<sup>1</sup> 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)
	<p>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, xeroftalmia, ceratoconjuntivite seca, asma, bronquite, tosse, rouquidão, congestão nasal, nasofaringite, infecção do trato respiratório superior, sede aumentada, diminuição da transpiração;</p> <p><b>Incomuns:</b> anafilaxia, anorexia, ciclopegia, alucinações, disfunção erétil, supressão da lactação, diminuição da memória, midríase, reações psicóticas, intervalo Q-T prolongado, convulsões, glaucoma</p>	<p>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 Gastrointestinais: 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><b>Os eventos adversos seguintes foram relatados durante a experiência pós-comercialização:</b></p> <p>Distúrbio do Sistema Imune: reações anafilactoides; Distúrbios Psiquiátricos: desorientação e alucinações; Distúrbio do Sistema Nervoso: distúrbio de memória; Distúrbios Cardíacos: taquicardia, palpitações; Distúrbio Gastrointestinal: diarreia; Distúrbio Pele e Tecidos Subcutâneos: angioedema; Distúrbio geral e no local da administração: edema periférico.</p>	<p>refluxo gastroesofágico, garganta seca, pele seca, dificuldade para urinar, fadiga, edema periférico.</p> <p><b>Reação rara:</b> obstrução do cólon, impactação fecal, retenção urinária</p>	<p>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>



## 6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo desse relatório foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e segurança dos antimuscarínicos (oxibutinina, tolterodina, solifenacina e darifenacina) para o tratamento da disfunção de armazenamento em pacientes adultos com bexiga neurogênica.

### 6.1. Estratégias de busca

A busca de evidências dos antimuscarínicos foi realizada no dia 14/05/2019, nas bases de dados Medline (PubMed) e Embase. Os termos e os resultados dessa busca encontram-se no **Apêndice I - Quadro 7**.

### 6.2. Pergunta

Estabeleceu-se a seguinte pergunta de pesquisa, de acordo com o acrônimo PICO, cuja estruturação encontra-se no **Quadro 2** abaixo:

**Quadro 2:** Eixos norteadores para a elaboração da pergunta de pesquisa de acordo com acrônimo pico.

<b>População</b>	Indivíduos adultos com incontinência urinária de causas neurológicas (bexiga neurogênica)
<b>Intervenção</b>	Oxibutinina, tolterodina, solifenacina e darifenacina
<b>Comparador</b>	Placebo, antimuscarínicos entre si, mirabegrona e não fazer nada.
<b>Desfechos (outcomes)</b>	Capacidade máxima da bexiga, número de episódios de incontinência diária, número de cateterizações diárias, média de <i>Incontinence Quality of Life</i> (I-QoL) e escore médio do <i>Patient Perception of Bladder Condition</i> (PPBC).
<b>Estudos (Study)</b>	Revisões sistemáticas com meta-análise, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais do tipo coorte

**Pergunta de Pesquisa:** Qual a eficácia e a segurança da oxibutinina, tolterodina, solifenacina e darifenacina para disfunção de armazenamento em pacientes adultos com bexiga neurogênica?

Foram considerados elegíveis estudos clínicos randomizados (ECR) e revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados que comparassem os antimuscarínicos (tolterodina, solifenacina, oxibutinina e darifenacina) com placebo ou entre si.



Foram recuperadas 868 referências por meio das estratégias de busca (264 MedLine e 604 Embase). Após a retirada das duplicatas das 134 duplicatas, 734 referências foram avaliadas por meio da leitura de títulos e resumos. Foram excluídas 663 referências, restando 71 para a leitura completa. Após a leitura completa, 67 estudos foram excluídos. Dessa forma, foram incluídos quatro ensaios clínicos randomizados (8-11) (**Apêndice II - Figura 4**).

### **6.3. Avaliação da qualidade**

O risco de viés dos estudos foi avaliado de acordo com o delineamento de pesquisa e ferramenta específica. Ensaios clínicos randomizados (ECR) foram avaliados pela ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool – ROB (12)*. Se o estudo apresentasse baixo risco de viés, significaria que não havia nenhum comprometimento do domínio avaliado pela respectiva ferramenta. Se o estudo apresentasse alto risco de viés, os domínios da ferramenta que estavam comprometidos eram explicitados. A representação gráfica da avaliação da qualidade metodológica pode ser visualizada no **Apêndice III**.

### **6.4. Resultados dos estudos selecionados**

#### **6.4.1. Caracterização dos estudos incluídos**

A evidência selecionada será abordada em termos de características dos estudos, dos participantes, os resultados de eficácia e segurança. A visualização detalhada dos estudos e da população está disponível nos **Apêndices IV e V**, respectivamente.

**Schröder et al., 2016 (8)** relataram um ECR, multicêntrico, conduzido na Alemanha, com 35 participantes adultos portadores de bexiga neurogênica para avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade de duas formulações de oxibutinina (intravesical 10 ml 3 vezes ao dia *versus* oral 5 mg 3 vezes ao dia). Os participantes apresentavam idades entre 18 e 70 anos, sendo a maioria do sexo masculino. O tempo de seguimento do estudo controlado foi de quatro semanas (28 dias), depois desse período o estudo tornou-se *open-label*, com todos os participantes recebendo oxibutinina intravesical por 12 meses.



**Amarenco et al., 2017 (9)** descreveram um ECR, duplo-cego, multicêntrico (11 países), com 189 adultos com hiperatividade detrusora neurogênica causada por esclerose múltipla ou danos na coluna vertebral, para comparar a eficácia e segurança da solifenacina 5 e 10 mg *versus* placebo *versus* oxibutinina 15 mg 3 vezes ao dia. Os participantes apresentavam idades entre 19 e 65 anos, sendo a maioria do sexo masculino (50,3%) e de etnia branca (94,2%). O tempo de seguimento foi de 4 semanas.

**Ethans et al., 2004 (10)** conduziram um ECR, duplo-cego, centro único, controlado por quatro semanas, com 10 pacientes adultos com hiperatividade detrusora, devido a esclerose múltipla ou danos na coluna vertebral. O objetivo foi de comparar a eficácia (resultados urodinâmicos) e segurança da todelrodina com o placebo e a oxibutinina. A maioria dos participantes era do sexo masculino (90%) e tinham idade média de 40,5 (21-63) anos. Os principais desfechos relatados foram: capacidade máxima da bexiga, número de episódios de incontinência urinário, número de cateterizações diárias e eventos adversos.

**Van Kerrebroeck et al., 1998 (11)** conduziram um ECR, duplo-cego, multicêntrico, para avaliar a eficácia e segurança da tolterodina em diferentes doses (0,5; 1,2 e 4 mg), comparado ao placebo. O estudo foi conduzido com 90 pacientes adultos com sintomas de urgência urinária e aumento da frequência urinária decorrente de doença ou danos neurológicos. A maioria dos participantes era do sexo masculino, com médias de idades variando de 39 a 46 anos, a depender do grupo. Os participantes foram acompanhados durante duas semanas e os principais desfechos relatados foram: capacidade máxima da bexiga, número de episódios de incontinência urinário e eventos adversos.

#### **6.4.2. Resultados de eficácia**

Os principais desfechos de eficácia dos estudos incluídos (capacidade máxima da bexiga, número de episódios de incontinência diária, número de cateterizações diárias, *Incontinence Quality of Life* (I-QoL) e escore *Patient Perception of Bladder Condition* (PPBC)) e segurança primários serão relatados por desfecho avaliado. Os resultados dos desfechos dos estudos estão detalhados no **Apêndices VI**.



### Capacidade máxima da bexiga

No estudo de Schröder et al., 2016 (8), os pacientes que utilizaram a oxibutinina intravesical tiveram uma redução de suas capacidades máximas da bexiga (DP) de 359,1 ml (168,1) na linha de base, para 116,6 ml (27,5), após 28 dias de tratamento ( $p=0,002$ ). Enquanto os pacientes que utilizaram a oxibutinina oral tiveram uma redução, não estatisticamente significativa, da capacidade máxima de 399,5 ml (144,3) na linha de base, para 18,1 ml (27,5), após 28 dias de tratamento ( $p=0,514$ ). Houve uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos a favor da forma intravesical ( $p=0,009$ ).

No estudo de Amarenco et al., 2015 (9), os pacientes dos grupos solifenacina 5 mg, solifenacina 10 mg, oxibutinina 5 mg, tiveram um aumento da capacidade máxima (DP) da bexiga de 77,8 ml (115,4), 134,2 ml (124,7) e 165,4 ml (145,6), respectivamente, da linha de base até a semana quatro, enquanto nos pacientes que receberam placebo tiveram um aumento de 5,4 ml (120,3). Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos solifenacina 10 mg ( $p<0,001$ ), solifenacina 5 mg ( $p<0,01$ ) e oxibutinina ( $p<0,001$ ), em relação ao placebo.

No estudo de Ethans et al., 2004 (10), a capacidade máxima da bexiga após quatro semanas de tratamento foi de 322 ml (49-573), 244 ml (45-425), 454 ml (150-850) e 562 ml (144-850) nos pacientes que receberam tolterodina 2 mg, placebo, tolterodina *self-selected doses* (SSD) e oxibutinina SSD, respectivamente. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

No estudo de Van Kerrebroeck et al., 1998 (11), a capacidade máxima da bexiga teve um aumento de 43 ml (92), 34 ml (116), 82 ml (141), 62 ml (160) e 154 ml (98), após duas semanas de tratamento, nos grupos placebo; tolterodina 0,5 mg; tolterodina 1,0 mg e tolterodina 2,0 mg, respectivamente.

### Número de episódios de incontinência diária

No estudo de Schröder et al., 2016 (8), ocorreram reduções do número médio de episódios diários de incontinência de 1,18 (0,28) e 0,94 (0,28) nos grupos de participantes que receberam oxibutinina intravesical e oral, respectivamente. Ambos os grupos tiveram reduções





estatisticamente significantes da linha de base ao final dos 28 dias de tratamento ( $p= 0,002$ ). Contudo, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos oxibutinina intravesical e oral ( $p=0,548$ ).

No estudo de Amarenco et al., 2015 (9), a redução média do número de episódios de incontinência diários foi de 1,33 (1,50), 0,57 (2,29), 2,71 (2,84) e 0,30 (1,20), nos grupos solifenacina 5 mg, solifenacina 10 mg, oxibutinina 15 mg e placebo, respectivamente. As reduções desses episódios nos grupos solifenacina 5 mg e oxibutinina 15 mg foram estatisticamente maiores que a redução do placebo ( $p<0,05$  e  $p<0,001$ , respectivamente).

No estudo de Ethans et al., 2004 (10), o número médio de episódios de incontinência diária, após quatro semanas de tratamento, foi de 1 (0,1-3,5), 2,8 (0-3,6), 0,6 (0-1,7) e 0,5 (0-1,3) nos grupos que receberam tolterodina 2 mg, placebo, tolterodina SSD e oxibutinina SSD, respectivamente. Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos tolterodina 2 mg e placebo ( $p<0,005$ ), mas não houve entre os grupos tolterodina SSD e oxibutinina SSD.

No estudo de Van Kerrebroeck et al., 1998 (11), o número médio de episódios de incontinência diária teve uma redução, após duas semanas de tratamento, de 1,9 (2,2), 1,1 (2,9), 1,2 (3,9), 2,4 (3,5) e 1,5 (1,7) nos grupos que receberam placebo, tolterodina 0,5 mg, tolterodina 1,0 mg, tolterodina 2,0 mg e tolterodina 4,0 mg, respectivamente.

### Número de cateterizações diárias

No estudo de Schröder et al., 2016 (8), no grupo que recebeu oxibutinina intravesical, houve um aumento do número médio de cateterizações diárias de 0,12 (0,19), após 28 dias de tratamento. Já o grupo que recebeu oxibutinina oral teve uma redução de 0,94 (0,28). Contudo não houve diferença estatisticamente entre os grupos para esse desfecho ( $p=0,569$ ).

No estudo de Amarenco et al., 2015 (9), houve uma redução, após quatro semanas de tratamento, do número médio de cateterizações diárias de 0,33 (1,45), 0,76 (2,01), 0,31 (1,95) e 0,21 (0,84) dos grupos de participantes que receberam solifenacina 5 mg, solifenacina 10 mg, oxibutinina 10 mg e placebo, respectivamente.



No estudo de Van Kerrebroeck et al., 1998 (11), o número médio de cateterizações diárias apresentou uma redução, após duas semanas de tratamento, de 0,1 (1,0), 0,4 (2,1), 0,1 (1,8) e 0,3 (2,2) nos grupos que receberam placebo, tolterodina 1,0 mg, tolterodina 2,0 mg e tolterodina 4,0 mg, respectivamente. No grupo que recebeu tolterodina 0,5 mg houve aumento do número médio de cateterizações diárias de 0,2 (1,1).

#### *Incontinence Quality of Life (I-QoL)*

No estudo de Schröder et al., 2016 (8), a média do escore de I-QoL aumentou de 58,2 (26,0) na linha de base para 59,9 (29,2), após 28 dias de tratamento no grupo que recebeu oxibutinina intravesical. No grupo que recebeu oxibutinina oral, esse aumento foi de 58,2 (24,3) na linha de base para 61,9 (23,7). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $p=0,730$ ).

Já no estudo de Amarenco et al., 2015 (9), a média do escore de I-QoL teve aumentos de 8,13 (15,05), 9,48 (17,69), 5,63 (17,34) e 3,86 (13,26) da linha de base até após as 4 semanas de tratamento, nos grupos da solifenacina 5 mg, solifenacina 10 mg, oxibutinina 15 mg e placebo, respectivamente.

#### *Score Patient Perception of Bladder Condition (PPBC)*

O estudo de Amarenco et al., 2015 (9) foi o único a avaliar esse desfecho. A média dos escores de PPBC apresentou reduções de 0,4 (1,04), 0,6 (1,04), 0,5 (1,02) e 0,1 (0,92) da linha de base até após quatro semanas de tratamento, nos grupos da solifenacina 5 mg, solifenacina 10 mg, oxibutinina 15 mg e placebo, respectivamente.

#### **6.4.3. Resultados de segurança**

Em relação a segurança dos antimuscarínicos, o evento adverso mais comum, e relatado em todos os estudos incluídos, foi a boca seca (8-12).



No estudo de Schröder et al., 2016 (8), ocorreram eventos adversos em 10 (55,6%) e 14 (82,4%) dos participantes que receberam oxibutinina intravesical e oral, respectivamente. Os eventos adversos anticolinérgicos ocorreram com maior frequência (boca seca, constipação, olho seco, midríase) e foram estatisticamente mais presentes no grupo que recebeu a forma farmacêutica oral em comparação com a intravesical.

No estudo de Amarenco et al., 2015 (9), o evento adverso mais comum foi boca seca, sendo estatisticamente maior no grupo que recebeu oxibutinina, em comparação ao placebo, embora a diferença entre solifenacina e placebo não foi estatisticamente significativa.

No estudo de Ethans et al., 2004 (10), foi reportado apenas o evento adverso de boca seca, avaliado pela escala analógica visual, sendo de 0,7 (0-2,4), 1,7 (0-6,7), 4,4 (0,3-6,6) e 2,6 (0-8,8) nos grupos que receberam placebo, tolterodina 2 mg, oxibutinina SSD e tolterodina SSD, respectivamente, sem diferença estatística entre eles.

No estudo de Van Kerrebroeck et al., 1998 (11), reportaram que o evento adverso mais comum foi boca seca, tendo ocorrido em 3, 3 e 1 participantes que receberam tolterodina 2 mg, tolterodina 4 mg e placebo.

Os resultados de segurança estão detalhados no **Apêndice VII**.



## 7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Os estudos avaliados neste relatório não incluíram a análise da darifenacina. Além disso, não existe um estudo que avalie os antimuscarínicos *versus* um comparador em comum e, mesmo que fosse estabelecida a comparação indireta entre eles, o desfecho primordial, que avalia a qualidade de vida, não está presente em todos os estudos incluídos.

O estudo que permitiria o maior número de comparações seria o de Amarenco et al. 2015 (9), pois incluiu a solifenacina 5 e 10 mg, além da oxibutinina e o placebo. No entanto, o estudo não forneceu o valor da diferença entre os braços, quanto ao ganho em qualidade de vida (I-QoL), entre início e fim do estudo. Realizamos os testes estatísticos para essa diferença não relatada e vimos que todas, sem exceção, foram não significativas (Viés de relato seletivo) (Figuras 1-3).

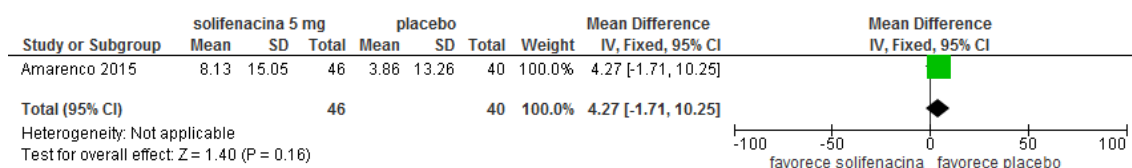


Figura 1: Diferença média de ganho de qualidade de vida (I-QoL), após 4 semanas, entre solifenacina 5 mg e placebo (Amarenco et al. 2015)

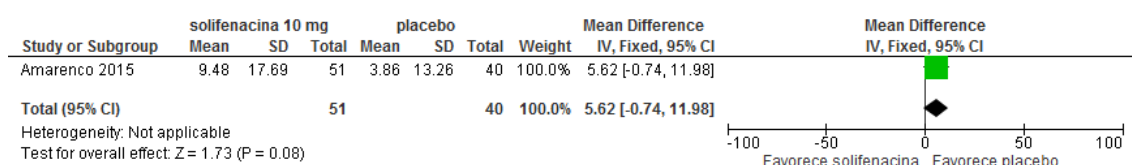
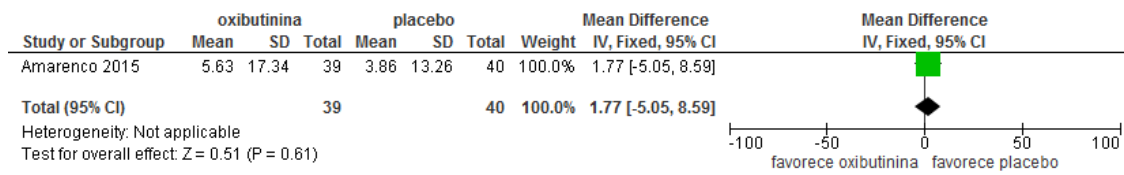


Figura 2: Diferença média de ganho de qualidade de vida (I-QoL), após 4 semanas, entre solifenacina 10 mg e placebo (Amarenco et al. 2015)



**Figura 3: Diferença média de ganho de qualidade de vida (I-QoL), após 4 semanas, entre oxibutinina 15 mg e placebo (Amarencio et al. 2015)**

Sendo assim, devido ao alto risco de viés do estudo de Amarencio et al. 2015, à falta de estudos que avaliassem a darifenacina e à ausência do desfecho I-QoL em alguns estudos, não seria plausível realizar uma análise econômica utilizando desfechos substitutos ou não significativos (estatística e clinicamente).



## 8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário adotou a perspectiva do SUS e um horizonte temporal de cinco anos (2020-2024). O custo dos tratamentos medicamentosos limitou-se ao valor de aquisição dos medicamentos (oxibutinina, tolterodina, solifenacina, darifenacina e mirabegrona) obtidos do Banco de Preços em Saúde (BPS)<sup>2</sup>, considerando os valores de média ponderada para compras realizadas entre 08/03/2018 e 08/03/2019. Para os antimuscarínicos solifenacina e darifenacina, os quais possuem mais de uma concentração disponível, o valor apresentado considera a média dos preços para as concentrações diferentes. A mirabegrona, apesar de existir em comprimidos de 25 mg, foi considerada apenas na concentração de 50 mg, que é a recomendada para o tratamento de bexiga hiperativa.

Os custos unitários, mensal e anual dos antimuscarínicos e da mirabegrona estão exibidos na **Quadro 3** abaixo.

**Quadro 3:** Custos unitários, mensal e anual dos antimuscarínicos e da mirabegrona.

Medicamentos	Posologia máxima (mg) / dia	Apresentações disponíveis	Quantidade / mês	Preço unitário	Custo mensal	Custo anual
Tolterodina 4 mg	4	30 caps. liberação prolongada	30	R\$ 10,54	R\$316,20	R\$ 3.794,40
Solifenacina 10 mg	10	30 comp. liberação prolongada de 5 ou 10 mg	30	R\$ 3,05	R\$ 91,50	R\$ 1.098,00
Oxibutinina 10 mg	15	60 comp. de liberação imediata de 5 mg	90	R\$ 0,60	R\$ 54,00	R\$ 648,00
Mirabegrona 50 mg	50	30 comp. de liberação prolongada 50 mg	30	R\$ 5,82	R\$ 174,60	R\$ 2.095,20
Darifenacina 15 mg	15	7, 14, 28, 56, 98 comp. de liberação prolongada	30	R\$ 4,27	R\$ 128,10	R\$ 1.537,20

Caps: Cápsulas; Comp: Comprimidos

Para o cálculo do custo incremental com a incorporação dos antimuscarínicos (oxibutinina, tolterodina, solifenacina e darifenacina) em pacientes com bexiga neurogênica e disfunção de armazenamento, foram feitas análises separadas para cada um dos fármacos. Essas análises

<sup>2</sup>Acesso ao BPS disponível em: [bps.saude.gov.br](https://bps.saude.gov.br); Acesso em: 08/03/2019.



consideraram a prevalência e incidência das principais patologias relacionadas à bexiga neurogênica, bem como a prevalência de incontinência urinária (IU) em pacientes com bexiga neurogênica e a proporção de pacientes em uso de cada um dos fármacos.

A literatura disponível não avalia a prevalência e a incidência de bexiga neurogênica em si, mas sim a frequência de IU em pacientes com condições que levam à bexiga neurogênica. Dessa forma, dada a ausência de dados específicos, foram consideradas as quatro principais causas de bexiga neurogênica: doença de Parkinson (DP), esclerose múltipla (EM), acidente vascular cerebral (AVC) e danos na coluna vertebral (DCV).

Foram considerados valores de prevalência de 21,5/100.000; 100,9/100.000; 2189/100.000; e 150/100.000, respectivamente para Esclerose Múltipla (EM), Danos na Coluna Vertebral (DCV), Acidente Vascular Encefálico (AVE) e Doença de Parkinson (DP) (13). A prevalência de IU considerada foi de 50,90%, 52,30%, 23,60% e 33,10%, respectivamente para indivíduos com EM, DCV, AVC e PD (14).

Foram considerados indivíduos adultos com IU, na faixa etária  $\geq 18$  anos. As estimativas da população brasileira, considerando o horizonte temporal de 5 anos (2020-2024), foram obtidas no sítio eletrônico do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)(15). Como o IBGE não fornece as estimativas para um intervalo iniciando em 18 anos, foram considerados elegíveis indivíduos  $> 15$  anos (primeiro estrato: 15-19 anos) (**Quadro 4**).

**Quadro 4:** Estimativa da população elegível no ano de 2020 e incremento populacional até 2024, de acordo com condição neurogênica.

População brasileira	Ano	População elegível	População com EM e IU	População com DCV e IU	População com AVC e IU	População com DP e IU	População Total
211.755.692	2020	167.569.592	18.338	88.428	865.671	83.198	1.055.635
213.317.639	2021	169.277.800	18.525	89.329	874.496	84.046	1.066.396
214.828.540	2022	170.881.053	18.700	90.175	882.778	84.842	1.076.496
216.284.269	2023	172.431.571	18.870	90.993	890.788	85.612	1.086.264
217.684.462	2024	173.933.132	19.034	91.786	898.546	86.358	1.095.723
<b>Total</b>			93.468	450.711	4.412.279	424.057	<b>5.380.515</b>

EM: Esclerose Múltipla, IU: Incontinência Urinária; DCV: Danos na coluna vertebral; AVE: Acidente Vascular Encefálico, DP: Doença de Parkinson.

Em um primeiro cenário, as porcentagens de uso dos antimuscarínicos foram obtidas de uma publicação do Sistema de Saúde Inglês (NHS). O documento relata as porcentagens de



prescrição de oxibutinina (43%), tolterodina (39%) e solifenacina (14%). Nesse documento do NHS não foram relatadas proporções de prescrição para a darifenacina e mirabegrona. Dessa forma, como uma outra fonte de informação para esse *market share* não está disponível, os restantes 4% de prescrições sem direcionamento à uma intervenção específica, necessários para completar a totalidade, foram divididos igualmente entre darifenacina e mirabegrona. Dessa forma, será assumida a proporção de 2% para cada um deles (16).

Com isso, neste cenário, a estimativa de impacto orçamentário decorrente da incorporação dos antimuscarínicos e mirabegrona seria de R\$ 2.095.249.966,02 bilhões no primeiro ano de incorporação. Após cinco anos de incorporação esse valor seria de R\$ 10.679.375.762,42 bilhões de reais (**Quadro 5**).





**Quadro 5:** Cenário 1 do impacto orçamentário da incorporação dos antimuscarínicos e mirabegrona para o tratamento de pacientes com bexiga neurogênica dos anos de 2020 a 2024.

<b>CENÁRIO 1 - Market share do NHS</b>						
<b>Ano</b>	<b>Tolterodina 4 mg</b>	<b>Solifenacina 10 mg</b>	<b>Oxibutinina 10 mg</b>	<b>Mirabegrona 50 mg</b>	<b>Darifenacina 15 mg</b>	<b>Total</b>
2020	R\$ 1.562.145.773,99	R\$ 162.272.234,10	R\$ 294.142.176,10	R\$ 44.235.335,01	R\$ 32.454.446,82	R\$ 2.095.249.966,02
2021	R\$ 1.578.070.321,38	R\$ 163.926.440,72	R\$ 297.140.667,72	R\$ 44.686.270,96	R\$ 32.785.288,14	R\$ 2.116.608.988,92
2022	R\$ 1.593.016.439,40	R\$ 165.479.010,27	R\$ 299.954.927,28	R\$ 45.109.500,69	R\$ 33.095.802,05	R\$ 2.136.655.679,70
2023	R\$ 1.607.470.942,22	R\$ 166.980.511,93	R\$ 302.676.618,81	R\$ 45.518.809,34	R\$ 33.396.102,39	R\$ 2.156.042.984,68
2024	R\$ 1.621.469.049,77	R\$ 168.434.604,26	R\$ 305.312.373,99	R\$ 45.915.194,23	R\$ 33.686.920,85	R\$ 2.174.818.143,09
<b>Total</b>						<b>R\$ 10.679.375.762,42</b>



Cinco cenários alternativos foram elaborados considerando a incorporação de apenas um dos medicamentos em cada cenário. Nestes cenários, as estimativas de impacto orçamentário foram em decorrência da incorporação isolada de cada um dos antimuscarínicos e mirabegrona. Após cinco anos de incorporação, esse valor variou de R\$ 3.486.573.869,54 a R\$ 20.415.826.991,67 bilhões de reais, sendo o cenário de menor e maior custo o da incorporação da oxibutinina e tolterodina, respectivamente (**Quadro 6**).

**Quadro 6:** Cenários alternativos da estimativa de custo com a incorporação de cada um dos antimuscarínicos e mirabegrona para o tratamento de pacientes com bexiga neurogênica dos anos de 2020 a 2024.

CENÁRIOS ALTERNATIVOS - Todos os pacientes usando apenas uma das alternativas					
Ano	Tolterodina 4 mg	Solifenacina 10 mg	Oxibutinina 10 mg	Mirabegrona 50 mg	Darifenacina 15 mg
2020	R\$ 4.005.501.984,59	R\$ 1.159.087.386,43	R\$ 684.051.572,32	R\$ 2.211.766.750,50	R\$ 1.622.722.341,00
2021	R\$ 4.046.334.157,37	R\$ 1.170.903.148,01	R\$ 691.024.808,66	R\$ 2.234.313.548,00	R\$ 1.639.264.407,21
2022	R\$ 4.084.657.536,91	R\$ 1.181.992.930,51	R\$ 697.569.598,33	R\$ 2.255.475.034,61	R\$ 1.654.790.102,71
2023	R\$ 4.121.720.364,67	R\$ 1.192.717.942,34	R\$ 703.899.113,51	R\$ 2.275.940.467,02	R\$ 1.669.805.119,27
2024	R\$ 4.157.612.948,13	R\$ 1.203.104.316,11	R\$ 710.028.776,72	R\$ 2.295.759.711,39	R\$ 1.684.346.042,55
<b>Total</b>	R\$ 20.415.826.991,67	R\$ 5.907.805.723,40	R\$ 3.486.573.869,54	R\$ 11.273.255.511,53	R\$ 8.270.928.012,75



## 9. 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*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH*, *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)* e *Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services (SBU)* foram pesquisados quanto às recomendações acerca do uso dos antimuscarínicos (oxibutinina, tolterodina, solifenacina e darifenacina) para disfunção de armazenamento em pacientes adultos com bexiga neurogênica.

O CADTH recomenda a darifenacina e solifenacina apenas para o tratamento de bexiga hiperativa, não havendo recomendação para disfunção de armazenamento em pacientes adultos com bexiga neurogênica (17-20).

O NICE recomenda, na diretriz de incontinência urinária em doenças neurológicas, oferecer medicamentos antimuscarínicos para pessoas com doença da medula espinhal (por exemplo, lesão medular ou esclerose múltipla), citando apenas a oxibutinina e tolterodina (3).

Nos sítios eletrônicos do PBAC, da Austrália, e da SBU, da Suécia, não foram encontradas avaliações ou guias clínicos a respeito dos antimuscarínicos (oxibutinina, tolterodina, solifenacina e darifenacina).



## 10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com incontinência urinária de causas neurológicas (bexiga neurogênica). Utilizaram-se os termos “*neuropathic bladder*”, “*neurogenic urinary bladder*”, “*bladder neurogenic*” e “*neurogenic dysfunction of the 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 considerados ensaios clínicos que testaram a mirabegrona e os antimuscarínicos: oxibutinina, tolterodina, solifenacina e darifenacina.

Assim, as pesquisas apontaram não haver medicamentos nessas fases de desenvolvimento clínico para o tratamento da bexiga neurogênica em pacientes adultos.

Contudo, considera-se importante informar que foi detectado no horizonte o medicamento fesoterodina, um antagonista do receptor muscarínico M2, que está em fase 3 de pesquisa clínica para tratamento de pacientes pediátricos (6 a 17 anos de idade) com incontinência urinária por causa neurológica.



## 11. CONSIDERAÇÕES GERAIS

Os antimuscarínicos atuam por inibição competitiva nos receptores muscarínicos (M2 e M3) da parede vesical, levando ao relaxamento do músculo detrusor. Com isso há diminuição da pressão intravesical e, conseqüentemente, aumento da capacidade cistométrica e diminuição da incontinência urinária secundária à hiperatividade detrusora (21-23).

A resposta ao tratamento é variável dentre os pacientes. Muitas vezes, doses altas são necessárias para controle dos sintomas, porém às custas de efeitos colaterais que podem resultar na descontinuidade do tratamento (23).

Os antimuscarínicos disponíveis atualmente no Brasil são: oxibutinina, tolterodina, solifenacina e darifenacina. No entanto, há pouca evidência científica sobre a eficácia e segurança desses medicamentos e qual seria o ideal para o tratamento de bexiga hiperativa em pacientes neurogênicos adultos (22-24).

Um estudo (9) comparando a oxibutinina 15mg 3x/dia com a solifenacina nas dosagens de 5 e 10 mg 1x/dia evidenciou que, para o desfecho capacidade máxima da bexiga, a oxibutinina foi superior à solifenacina 5 mg após 4 semanas. Para o desfecho número de episódios de incontinência/dia, a oxibutinina foi superior à solifenacina de 10 mg, após 4 semanas. Outro estudo (10) que comparou a oxibutinina à tolterodina, ambas em dose personalizada (média de 8,4 mg/dia para tolterodina e 12,5 mg/dia para a oxibutinina), não mostrou diferença significativa entre as terapias, para qualquer um dos desfechos de eficácia avaliados. O desfecho primário de qualidade de vida (I-QoL), não foi relatado em todos os estudos. No estudo de Amarengo et al. 2015, esse desfecho foi não significativo quando a solifenacina e a oxibutinina foram comparadas ao placebo. Ademais, mesmo para o desfecho de redução de episódios de IU existe dúvida em relação à significância clínica do resultado, haja vista que a redução média de episódios foi < 2 para a maioria dos estudos, diante de um cenário basal de 2-5 episódios/dia.

A qualidade metodológica dos estudos foi baixa e não existem comparações diretas que englobem os quatro antimuscarínicos considerados (darifenacina, oxibutinina, tolterodina e solifenacina)

As contraindicações absolutas para o uso de antimuscarínicos incluem retenção urinária, retenção gástrica, glaucoma de ângulo agudo e hipersensibilidade conhecida à droga.



Contraindicações relativas incluem obstrução parcial do esvaziamento vesical, alterações renais e/ou hepáticas, uso excessivo de álcool, diminuição da motilidade gastrointestinal, constipação e *miastenia gravis*(25).

Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados em incontinência urinária de urgência evidenciam que os antimuscarínicos orais produzem um aumento significativo na incidência de boca seca. Outros eventos adversos frequentes são: visão embaçada, constipação, eritema, fadiga, transpiração profusa e retenção urinária(26).

Melhores resultados de qualidade de vida são observados em grupos utilizando formas de liberação prolongada em detrimento às de liberação imediata (26-30).

A persistência e adesão ao tratamento com antimuscarínicos, ou seja, o intervalo de tempo do início à descontinuação e no qual a dose e intervalo de uso mantidas de acordo com a prescrição médica, respectivamente, são as menores entre as medicações de uso crônico para diversas doenças (31). A descontinuação alcança valores superiores a 80% em um ano (32).

Sendo assim, a pouca evidência científica sobre a eficácia e segurança desses medicamentos, a dúvida sobre qual seria o ideal para o tratamento de disfunção de armazenamento em pacientes neurogênicos adultos, atreladas à baixa qualidade metodológica dos estudos disponíveis e ao alto impacto orçamentário, não permite uma recomendação favorável quanto ao uso dos antimuscarínicos para BN no SUS.



## **12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR**

Pelo exposto, a Conitec, em sua 82ª reunião ordinária, no dia 09 de outubro de 2019, recomendou a não incorporação no SUS dos antimuscarínicos (oxibutinina, tolterodina, solifenacina e darifenacina) para o tratamento da bexiga neurogênica. Além do aspecto financeiro, considerou-se, primordialmente, a ausência de benefício clínico significativo e baixa qualidade da evidência analisada.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.



### **13. CONSULTA PÚBLICA**

A Consulta Pública nº 66/2019 foi realizada entre os dias 21/11/2019 e 10/12/2019. Ao todo foram recebidas nove contribuições, sendo oito provenientes de pessoa física e apenas uma proveniente de pessoa jurídica. Todas as contribuições foram realizadas por intermédio do relatório de experiência e opinião. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada com uma pergunta sobre a qualidade do relatório e cinco blocos de perguntas sobre: (1) as evidências clínicas, (2) a avaliação econômica, (3) o impacto orçamentário, (4) a recomendação inicial da Conitec, e (5) outros aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião também é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da Conitec, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas. As contribuições foram avaliadas de forma quantitativa e descritiva, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).





### 13.1. Contribuições sobre experiência ou opinião

#### Perfil dos participantes

Foram recebidas duas contribuições de pessoas físicas, sendo ambas provenientes de profissionais da saúde. Apenas uma contribuição foi realizada por pessoa jurídica, representando uma Secretaria Estadual de Saúde.

**Tabela 2.** Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº [66/2019] de acordo com a origem

<b>Característica</b>	<b>Número absoluto (%)</b>
Pessoa física	8 (88,9)
Paciente	1 (12,5)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1 (12,5)
Profissional de saúde	6 (75,0)
Interessado no tema	0
Especialista no tema do protocolo	0
Pessoa jurídica	1 (11,1)
Empresa fabricante da tecnologia	0
Instituição de saúde	0
Sociedades médicas	0
Instituições de ensino	0
Secretaria de Saúde	1(100)

**Tabela 3.** Características demográficas de todos os participantes (pessoa física) da consulta pública nº [66/2019].

<b>Característica</b>	<b>Número absoluto (%)</b>
Sexo	
Feminino	2 (25,0)
Masculino	6 (75,0)
Cor ou Etnia	
Amarelo	0
Branco	7 (88,0)
Indígena	0
Pardo	1 (12,0)
Preto	0



Característica	Número absoluto (%)
Faixa etária	
0 a 17 anos	0
18 a 24 anos	0
25 a 39 anos	4 (50,0)
40 a 59 anos	4 (50,0)
60 anos ou mais	0
Regiões brasileiras	
Norte	0
Nordeste	1 (12,5)
Sul	0
Sudeste	3 (37,5)
Centro-oeste	4 (50,0)

## 13.2. Avaliação global das contribuições

Das nove contribuições, uma (pessoa física) foi descartada, pois não havia conteúdo analisável. Assim restaram oito contribuições. Destas contribuições remanescentes, sete discordaram e uma não discordou e nem concordou.

Aquela contribuição com atribuição “não discordo e não concordo” relatou a necessidade de ponderar a liberação de um medicamento, que fosse a oxibutinina, pois é mais barata. Esse contribuinte relata que é importante se colocar no lugar do paciente e que o que não pode é não ofertar nada. Além do mais, o contribuinte sugere a inserção de fraldas e sondas na análise feita:

*“Levando em consideração que o medicamento oxibutinina é o mais prescrito pela classe medica para auxiliar no tratamento, afim de oferecer uma melhor qualidade de vida e considerando ser o fármaco mais acessível. Deve -se avaliar melhor, se colocar no lugar dos pacientes ou oferecer uma opção a estes pacientes! Pois da mesma forma que fazem todas as pesquisas para incluir ou não, devem ter uma opção para atender e ajudar estes*



*peessoas! Quem sabe incluir a na lista a liberação de insumos como de sondas uretrais e fraldas geriátricas, que se colocado no papel para analisar o impacto no orçamento, deve ficar bem mais compensatório! O que não pode é simplesmente não oferecer uma opção!!!”*

Dentre as demais sete contribuições com a atribuição “discordo”, uma estava sem comentário. Outras quatro relataram o uso corriqueiro dos antimuscarínicos, com eficácia e baixa prevalência de eventos adversos e a sua importância para os pacientes com bexiga neurogênica:

*“A incontinência urinária por hiperatividade detrusora em pacientes com lesão medular é uma condição extremamente comum e muito incapacitante. As medicações antimuscarínicas são a principal ferramenta para o tratamento desta condição”.*

*“Os medicamentos já são de uso corriqueiro na prática médica há décadas e com bons resultados. Os efeitos colaterais não acontecem com todos os pacientes, a maioria tolera bem as medicações. Infelizmente os pacientes tem que arcar com os custos, o que as vezes inviabiliza o uso”.*

Em uma das contribuições com atribuição de “discordo” foi ressaltado que o número de pessoas avaliado é pequeno, pois apenas considera indivíduos com danos neurológicos:

*“A recomendação inclui apenas pacientes com doenças neurológicas, o que corresponde a um percentual pequeno na prevalência da bexiga hiperativa. Estudos de prevalência e impacto econômico dos antimuscarínicos quando se avalia pacientes com bexiga hiperativa idiopática (neurologicamente normais) descrevem um cenário muito mais satisfatório para a utilização desses fármacos”.*

Uma outra contribuição, entre aquelas que discordaram, ressaltou a ausência de medicamentos para bexiga neurogênica no SUS e o uso padronizado dos antimuscarínicos no



estado do Ceará. Ressaltou que o antimuscarínicos são uma opção para a redução de custos, frente ao gasto que se tem com toxina botulínica. Além do mais, ressaltou que a prática no estado está respaldada por guia internacional. Quanto aos resultados, o contribuinte comentou que existem pacientes em tratamento com boa resposta e solicitou a ampliação dos CIDs:

*“Como dito no relatório Conitec. Atualmente não há medicamentos incorporados no SUS para o tratamento da disfunção de armazenamento em pacientes adultos com bexiga neurogênica. No entanto, o protocolo cita que existem algumas doenças com essa disfunção em que é contemplado medicamento, todavia é preciso ressaltar que a medicação dos protocolos citados (Alzheimer, ELA e Parkinson) não são específicas para a disfunção podendo apenas minimizar alguns desconfortos leves. Pernambuco desde 2013, em conformidade com o SUS, atende seus pacientes de forma integral, com protocolo para disfunções neuromusculares da bexiga, com medicamentos da classe antimuscarínicos e ainda com aplicação de toxina botulínica. Esse ano, Pernambuco está em fase final de avaliação para inclusão de mirabegrona, para ter a opção de mais uma classe terapêutica para o pacientes, a fim de gerar economia quanto a diminuição do uso da toxina botulínica. Pernambuco se baseou para suas incorporações, na avaliação de seu comitê assessor de Urologia e também no Guidelines on Urinary Incontinence. EAU. 2014. Visualizado em 01/11/2019 no endereço [https://uroweb.org/wp-content/uploads/20-Urinary-Incontinence\\_LR.pdf](https://uroweb.org/wp-content/uploads/20-Urinary-Incontinence_LR.pdf) temos tido ótimos resultados até então, com mais de 90 pacientes atendidos desde então. Todos em centros de referência para a correta avaliação da terapêutica adequada. Pedimos que a Conitec reveja sua decisão deste relatório para a incorporação destas ferramentas, e que em relação a os critérios de inclusão e exclusão seja deixado claro, todos os critérios já que algumas*



*drogas não podem ser ministradas para alguns grupos. Caso a Conitec acredite que os Estudos não dão certeza quanto a segurança e efetividade, uma opção é fazer a avaliação desta incorporação. Através de questionários (já padronizados no PCDT) e vinculados ao Horus, para entrada do paciente (tempo zero), e a cada 6 meses (conforme tempo de revisão e entrega de exames). Assim a Conitec teria como avaliar os pacientes em tratamento. O que é importante citar é que mesmos os Estudos apresentando algumas falhas metodológicas é necessário avaliar se a medicação já está em uso pelos Municípios e Estados e quais os resultados apontados. Porque a demanda por tratamento ainda mais em doenças que não tem nenhuma opção terapêutica pelo SUS é grande, e esses pacientes não podem ficar desassistidos. Além disso, fora os CIDs propostos propomos os dois CIDS de nossa norma Estadual no link [http://www.farmacia.pe.gov.br/sites/farmacia.saude.pe.gov.br/files/norma\\_tecnica\\_n.03.2013\\_disfuncoes\\_neuromuscula\\_res\\_da\\_bexiga\\_rev02.pdf](http://www.farmacia.pe.gov.br/sites/farmacia.saude.pe.gov.br/files/norma_tecnica_n.03.2013_disfuncoes_neuromuscula_res_da_bexiga_rev02.pdf)”*

### **13.3. Sumarização e respostas**

No Quadro 7 abaixo estão descritas as principais linhas de raciocínio advindas das contribuições à CP 66/2019, bem como as respostas para cada uma delas.



**Quadro 7.** Sumarização das ideias centrais e respostas

<b>Ideia Central</b>	<b>Resposta</b>
Antimuscarínico é barato, faltam alternativas no SUS e a análise deveria levar em conta fraldas e sondas	O SUS já oferta cateter (incluindo o hidrofílico), técnicas de fisioterapia e fraldas pelo programa “Aqui têm Farmácia Popular”. Além disso, como na análise econômica, os custos com fraldas e sondas seriam inseridos nos dois braços (intervenção e comparador), por mais que o número de eventos fosse menor no grupo em uso de antimuscarínicos, ele não seria capaz de reduzir o número de fraldas a ponto de ser custo-efetivo. Lembrando que o relatório expõe a falta de significância clínica do desfecho, o potencial de eventos adversos graves numa população com doenças de origem neurológica, o alto gasto e a disposição de outras alternativas no SUS.
Eficácia e baixa prevalência de eventos adversos com antimuscarínicos e a sua importância para os pacientes com bexiga neurogênica	É importante ressaltar que “ser de uso corriqueiro” não quer dizer ter eficácia comprovada em qualquer população. Avaliamos todos os estudos existentes que compreendem esses fármacos e os resultados não são satisfatórios (ausência de significância clínica, ausência de grupos comparadores, eventos adversos, etc). Existem outras ferramentas terapêuticas/de suporte disponíveis (técnicas de fisioterapia; fraldas e cateteres). É importante ressaltar que nenhum dos contribuintes anexou evidência que justificasse a contribuição.
Número de pessoas contemplado é pequeno, pois apenas considera indivíduos com danos neurológicos	Cabe ressaltar que esse relatório avaliou, especificamente, aqueles pacientes com sintomas de urgência miccional e dano neurológico, o que caracteriza a bexiga neurogênica. Mesmo assim, outros dois relatórios da Conitec avaliaram os antimuscarínicos e a mirabegrona para bexiga hiperativa em população geral e chegaram à conclusão semelhante (não recomendação). Os relatórios podem ser acessados por meio dos links: <a href="http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Antimuscarinicos_Incontinencia_urinaria.pdf">http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Antimuscarinicos_Incontinencia_urinaria.pdf</a> e <a href="http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_mirabegrona_incontinencia_urinaria.pdf">http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_mirabegrona_incontinencia_urinaria.pdf</a> .
Ausência de medicamentos para bexiga neurogênica no SUS e o uso padronizado dos antimuscarínicos no estado do Ceará. Ressaltou que o antimuscarínicos são uma opção para a redução de custos, frente ao gasto que se tem com toxina botulínica. Prática no	É importante ressaltar que o SUS dispõe de técnicas de fisioterapia, fraldas (“Aqui tem Farmácia Popular”) e cateteres. Além disso, como parte do cuidado integral, o SUS disponibiliza protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (PCDT) para muitas das condições que levam à bexiga neurogênica. Quanto à utilização de antimuscarínicos como opção menos onerosa à toxina botulínica, a Conitec avaliou em 2012 a onabotulinumtoxinA para bexiga hiperativa e o resultado foi a não recomendação. Portanto, esse contexto de economia não está previsto. A diretriz indicada, no tocante aos antimuscarínicos, avalia estudos realizados na população geral e não em pacientes com bexiga neurogênica. Mesmo assim,



Ideia Central	Resposta
estado do Ceará está respaldada por guia internacional. Existem pacientes em tratamento com boa resposta e solicitou a ampliação dos CIDs	recentemente a Conitec avaliou os antimuscarínicos para bexiga hiperativa e a recomendação foi contra, baseada na ausência de significância clínica, presença de eventos adversos e auto custo ( <a href="http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Antimuscarinicos_Incontinencia_urinaria.pdf">http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Antimuscarinicos_Incontinencia_urinaria.pdf</a> ). Nesse relatório mencionado na sentença anterior, foram utilizados os mesmos estudos da diretriz sugerida pelo contribuinte. Quanto à recomendação sobre os CIDs (N 31.0 - Bexiga Neuropática Não-inibida Não Classificada em Outra Parte; e N 31.1 – Bexiga Neuropática Reflexa Não Classificada em Outra Parte), ambos já se encontram no PCDT de bexiga neurogênica (em atualização).



#### **14. RECOMENDAÇÃO FINAL**

Os membros da Conitec presentes na 85ª reunião ordinária, no dia 04 de fevereiro de 2020, deliberaram, por unanimidade, por recomendar a não incorporação no SUS dos antimuscarínicos (oxibutinina, tolterodina, solifenacina e darifenacina) para o tratamento da disfunção de armazenamento em pacientes com bexiga neurogênica.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 499/2020.





## 15. DECISÃO

### PORTARIA Nº 9, DE 10 DE MARÇO DE 2020

Torna pública a decisão de não incorporar os antimuscarínicos (oxibutinina, tolterodina, solifenacina e darifenacina) para o tratamento da disfunção de armazenamento em pacientes com bexiga neurogênica, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e, nos termos dos art. 20 e art. 23, do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar os antimuscarínicos (oxibutinina, tolterodina, solifenacina e darifenacina) para o tratamento da disfunção de armazenamento em pacientes com bexiga neurogênica, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Conitec caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

DENIZAR VIANNA ARAUJO



## 16. REFERÊNCIAS

1. Griffiths D. Neural control of micturition in humans: a working model. *Nature reviews Urology*. 2015;12(12):695-705.
2. MEDSCAPE. Neurogenic bladder 2017 [updated set, 2017. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/453539-overview>.
3. NICE. Urinary incontinence in neurological disease: management of lower urinary tract dysfunction in neurological disease - Clinical Guideline 148 - Methods, evidence and recommendations. In: Centre NCG, editor. NICE2012.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Schroder A, Albrecht U, Schnitker J, Reitz A, Stein R. Efficacy, safety, and tolerability of intravesically administered 0.1% oxybutynin hydrochloride solution in adult patients with neurogenic bladder: A randomized, prospective, controlled multi-center trial. *Neurourology and urodynamics*. 2016;35(5):582-8.
9. Amarenco G, Sutory M, Zchoval R, Agarwal M, Del Popolo G, Tretter R, et al. Solifenacin is effective and well tolerated in patients with neurogenic detrusor overactivity: Results from the double-blind, randomized, active- and placebo-controlled SONIC urodynamic study. *Neurourology and urodynamics*. 2017;36(2):414-21.
10. Ethans KD, Nance PW, Bard RJ, Casey AR, Schryvers OI. Efficacy and safety of tolterodine in people with neurogenic detrusor overactivity. *The journal of spinal cord medicine*. 2004;27(3):214-8.
11. Van Kerrebroeck PE, Amarenco G, Thuroff JW, Madersbacher HG, Lock MT, Messelink EJ, et al. Dose-ranging study of tolterodine in patients with detrusor hyperreflexia. *Neurourology and urodynamics*. 1998;17(5):499-512.
12. JPT H SG. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. . The Cochrane Collaboration 2011.
13. Przydacz M, Denys P, Corcos J. What do we know about neurogenic bladder prevalence and management in developing countries and emerging regions of the world? *Ann Phys Rehabil Med*. 2017;60(5):341-6.
14. Ruffion A, Castro-Diaz D, Patel H, Khalaf K, Onyenwenyi A, Globe D, et al. Systematic review of the epidemiology of urinary incontinence and detrusor overactivity among patients with neurogenic overactive bladder. *Neuroepidemiology*. 2013;41(3-4):146-55.



15. 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/>].
16. Gadia SOboNBMMT, ). A review of antimuscarinic prescribing for urinary incontinence in primary care 2011 [Available from: [https://www.sps.nhs.uk/wp-content/uploads/2012/12/Presn\\_OPNet\\_14Nov12\\_Review\\_anticholinergic\\_prescribing\\_SG.pdf](https://www.sps.nhs.uk/wp-content/uploads/2012/12/Presn_OPNet_14Nov12_Review_anticholinergic_prescribing_SG.pdf)].
17. CADTH. Transdermally-delivered Oxybutynin - (Oxytrol®) for Overactive Bladder. . CADTH. 2001.
18. CADTH. Solifenacin Resubmission - Vesicare Astellas pharma Canada - Indication: Overactive Bladder. CADTH. 2009.
19. CADTH. Darifenacin Resubmission - Enablex - Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.- Indication: Overactive bladder. . CADTH. 2009.
20. CADTH. Oxybutynin chloride gel - Gelnique - Watson laboratories, Inc - Indication: Bladder, overactive. . CADTH. 2012.
21. Panicker JN, Fowler CJ, Kessler TM. Lower urinary tract dysfunction in the neurological patient: clinical assessment and management. *The Lancet Neurology*. 2015;14(7):720-32.
22. Madhuvrata P, Singh M, Hasafa Z, Abdel-Fattah M. Anticholinergic drugs for adult neurogenic detrusor overactivity: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2012;62(5):816-30.
23. Blok B PJ, Castro-Diaz D, del Popolo G, Groen J, Hamid R, Karsenty G, Kessler TM. European Association of Urology. Guidelines on neuro-urology2016.
24. Abrams P CL, Khoury S, Wein A. Incontinence 5th International consultation on incontinence. Publishers HPL, editor2013.
25. Geoffrion R. Treatments for overactive bladder: focus on pharmacotherapy. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*. 2012;34(11):1092-101.
26. Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, Muston D, Bitoun CE, Weinstein D. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2008;54(3):543-62.
27. Chapple C, Khullar V, Gabriel Z, Dooley JA. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2005;48(1):5-26.
28. Khullar V, Chapple C, Gabriel Z, Dooley JA. The effects of antimuscarinics on health-related quality of life in overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. *Urology*. 2006;68(2 Suppl):38-48.
29. Novara G, Galfano A, Secco S, D'Elia C, Cavalleri S, Ficarra V, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with antimuscarinic drugs for overactive bladder. *Eur Urol*. 2008;54(4):740-63.
30. Madhuvrata P, Cody JD, Ellis G, Herbison GP, Hay-Smith EJ. Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;1:Cd005429.
31. Yeaw J, Benner JS, Walt JG, Sian S, Smith DB. Comparing adherence and persistence across 6 chronic medication classes. *Journal of managed care pharmacy : JMCP*. 2009;15(9):728-40.
32. Chapple CR, Nazir J, Hakimi Z, Bowditch S, Fatoye F, Guelfucci F, et al. Persistence and Adherence with Mirabegron versus Antimuscarinic Agents in Patients with Overactive Bladder: A Retrospective Observational Study in UK Clinical Practice. *Eur Urol*. 2017;72(3):389-99.



## APÊNDICE I – Estratégias de busca

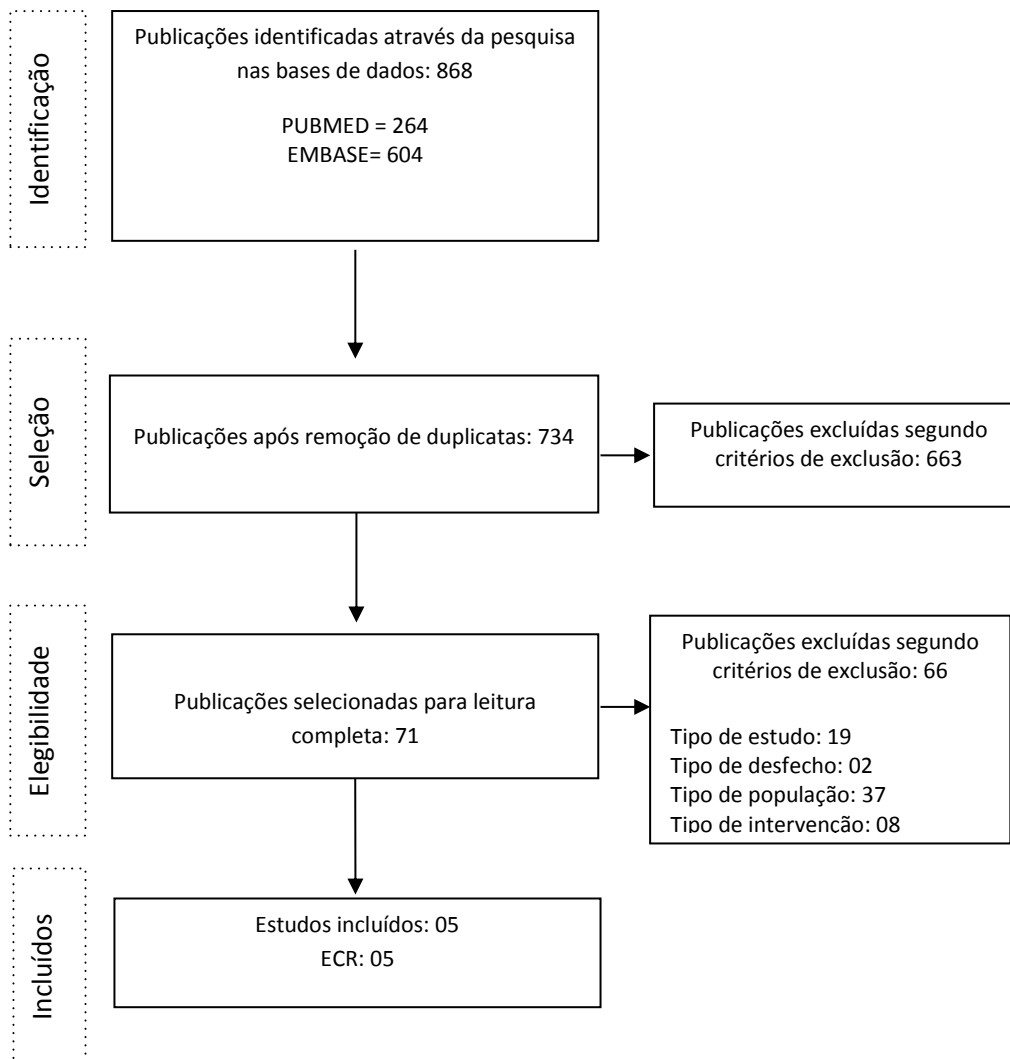
**Quadro 8:** Estratégias de busca de evidências dos antimuscarínicos em base de dados.

Bases	Estratégia de Busca	Número de Artigos Recuperados
<b>MEDLINE (via PubMed)</b>	((("Urinary Bladder, Neurogenic"[Mesh] OR Neurogenic Urinary Bladder OR Neurogenic Bladder)) AND (((("oxybutynin" [Supplementary Concept] OR oxybutynin)) OR ("Tolterodine Tartrate"[Mesh] OR Tolterodine)) OR ("Solifenacin Succinate"[Mesh] OR Solifenacin)) OR ("darifenacin"[Supplementary Concept] OR darifenacin)) <b>Data de acesso:</b> 14/05/2019	264
<b>EMBASE</b>	('neurogenic bladder'/exp OR 'neurogenic bladder' OR 'neurogenic urinary bladder') AND (('oxybutynin'/exp OR 'oxybutynin' OR 'tolterodine'/exp OR 'tolterodine' OR 'solifenacin'/exp OR 'solifenacin' OR 'darifenacin'/exp OR 'darifenacin') AND [embase]/lim) <b>Data de acesso:</b> 14/05/2019	604



## APÊNDICE II. Fluxograma

Figura 4: Fluxograma de seleção dos estudos.





### APÊNDICE III. Avaliação da qualidade dos estudos incluídos

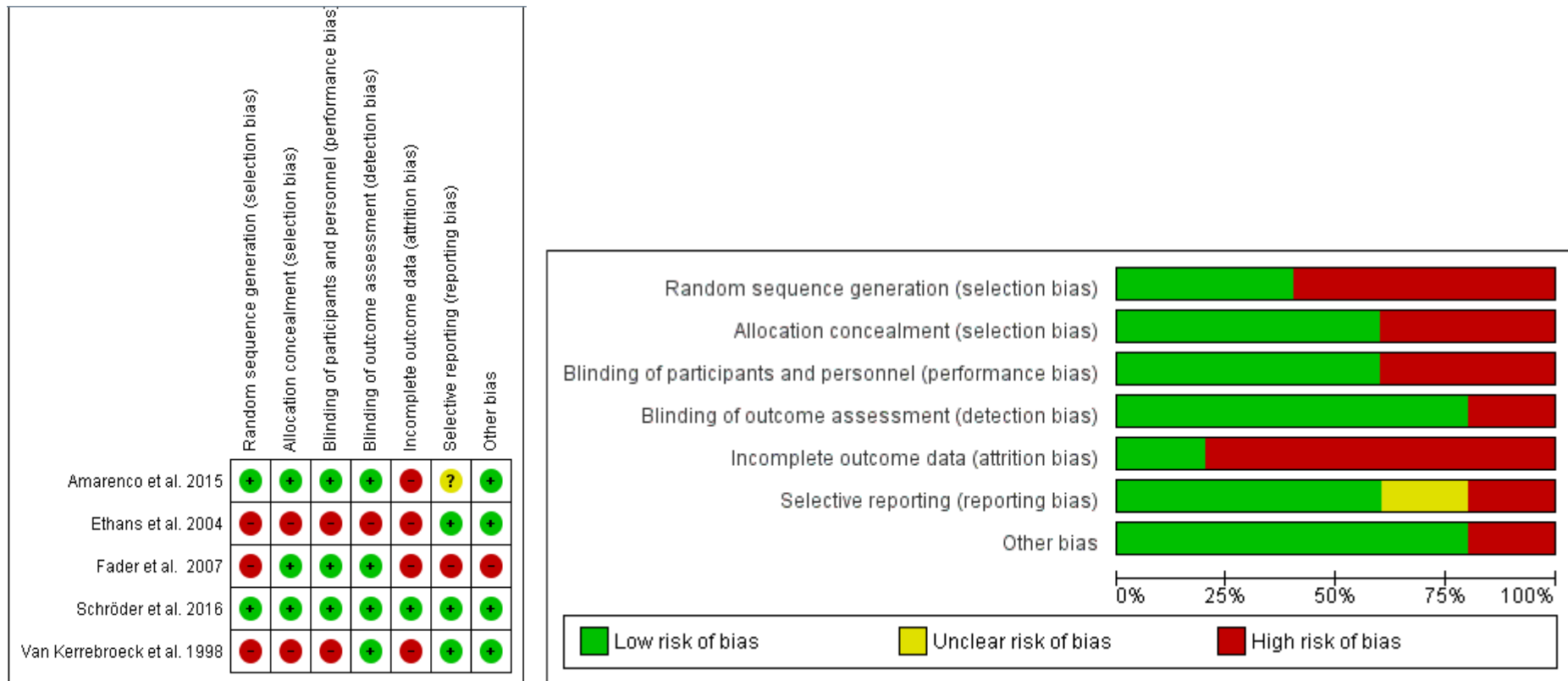


Figura 5. Sumarização do risco de viés por estudo e global.



## APÊNDICE IV. Características dos estudos incluídos

Tabela 4: Características dos estudos incluídos.

Autor, ano	Desenho do estudo	População e objetivo	Intervenção	Comparador	Risco de viés
Schröder et al. 2016 (8)	ECR	35 participantes (18-70 anos), com BN, com pelo menos 6 semanas de cateterização intermitente. Objetivo: avaliar a eficácia e segurança de duas formulações contendo oxibutinina.	Oxibutinina intravesical 10 ml (0,1%) três vezes ao dia por 28 dias (30 mg oxibutinina/dia)	Oxibutinina oral 5 mg três vezes ao dia por 28 dias (15 mg oxibutinina/dia)	Baixo
Amarengo et al. 2015 (9)	ECR	189 participantes adultos (18-65 anos) com hiperatividade detrusora neurogênica causada por EM ou DCV. Objetivo: Comparar solifenacina a placebo e oxibutinina para avaliar eficácia e segurança	Oxibutinina oral 15 mg 3x/dia (OXI) Placebo	Solifenacina 5 e 10 mg (SOLI)	Incerto (A análise dos desfechos de eficácia não levou em consideração as perdas de seguimento; apesar de ter o grupo ativo com a oxibutinina, não foram apresentados resultados comparativos com a solifenacina para alguns desfechos - provável relato seletivo)
Ethans et al. 2004 (10)	ECR	10 pacientes adultos com hiperatividade detrusora devido a EM DCV e que usavam cateterização intermitente. Objetivo: Comparar a tolterodina vs. placebo e oxibutinina em termos de segurança e resultados urodinâmicos	Tolterodina 2mg 2x/dia (TOL)  Tolterodina SSD (dose - média 8,4 mg/dia) open label (TOL SSD)	Placebo 2x/dia  Oxibutinina SSD (média 12,5 mg/dia) open label (OXI SSD)	Alto (Não descreve metodologias para a randomização, sigilo de alocação e cegamento; comparação ativo (oxibutinina) não foi cega; amostra muito pequena; não mostra resultados basais das medidas de eficácia)
Van Kerrebroeck et al. 1998 (11)	ECR	90 pacientes adultos com sintomas de urgência urinária e aumento da frequência urinária, todos com evidência de doença ou dano neurológico. Objetivo: avaliar a eficácia e a segurança da tolterodina vs. placebo	Tolterodina 0,5, 1, 2 e 4 mg 2x/dia (TOL)	Placebo	Alto (Não descreve metodologias para a randomização, sigilo de alocação e cegamento; análise não foi por intenção de tratar)

BN: bexiga neurogênica; DCV: danos na coluna vertebral; ECR: Ensaio clínico randomizado; EM: esclerose múltipla; OXI: oxibutinina; SOLI: solifenacina; SSD: *Self-Selected Dose*; VS: *versus*.



## APÊNDICE V. Características dos participantes dos estudos incluídos

Tabela 5: Características basais dos participantes dos estudos incluídos.

Autor, ano	N intervenção	N comparador	Idade intervenção, mediana (IQR ou variação) anos	Idade comparador, mediana (IQR) anos	Sexo masc., n (%) intervenção	Sexo masc., n (%) comparador	Seguimento
<b>Schröder et al. 2016 (8)</b>	18	17	38,5	35	14 (77,8)	12 (70,6)	4 semanas
<b>Amarengo et al. 2015 (9)</b>	OXI 15mg: 47 Placebo: 43	SOLI 5mg: 48 SOLI 10 mg: 51	OXI 15mg: 44,0 (22–66) Placebo: 41,0 (20–61)	SOLI 5mg: 45,5 (19–65) SOLI 10 mg: 46,0 (22–65)	OXI 15mg: 19 (40,4) Placebo: 23 (53,5)	SOLI 5mg: 27 (56,3) SOLI 10 mg: 26 (51,0)	4 semanas
<b>Ethans et al. 2004 (10)</b>		10	Média (variação): 40,5 (21-63)		9 (90)		4 semanas
<b>Van Kerrebroeck et al. 1998 (11)</b>	TOL 0,5 mg: 20 TOL 1 mg: 16 TOL 2 mg: 18 TOL 4 mg: 17	Placebo: 19	Média (DP): TOL 0,5 mg: 39 (13) TOL 1 mg: 42 (15) TOL 2 mg: 40 (14) TOL 4 mg: 43 (14)	Média (DP): placebo: 46 (15)	TOL 0,5 mg: 15 TOL 1 mg: 2 TOL 2 mg: 8 TOL 4 mg: 11	Placebo: 12	2 semanas

OXI: oxibutinina; SOLI: solifenacina; TOL: tolterodina, DP: desvio padrão; NR: não reportado; IQR: intervalo interquartil.





## APÊNDICE VI. Resultados de eficácia dos estudos incluídos

Tabela 6: Principais resultados de eficácia dos estudos incluídos.

Autor, ano	Grupos	Capacidade máxima da bexiga, mL (DP)	Valor p	Nº episódios de incontinência diária, média (DP)	Valor p	Nº cateterizações diárias, média (DP)	Valor p	I-QoL, média (DP),	Valor p	Escore PPBC, média (DP)	Valor p
Schröder et al. 2016* (8)	Oxibutinina intravesical	Basal: 359,1 (168,1) ganho após 28 dias: +116,6 (27,5), p = 0,002 vs. basal	0,009 entre grupos	Basal: 1,70 (2,00) Δ 4sem-basal: -1,18 (0,28), p = 0,002	0,548 entre grupos	Basal: 5,57 (1,33) Δ 4sem-basal: +0,12 (0,19), p = 0,5368	0,569 entre grupos	Basal: 58,2 (26,0) 28 dias: 59,9 (29,2)	0,730 entre grupos	NR	NR
	Oxibutinina oral	Basal: 399,5 (144,3) ganho após 28 dias: +18,1 (27,5), p = 0,514 vs. basal		Basal: 2,08 (2,43) Δ 4sem-basal: -0,94 (0,28), p = 0,002		Basal: 4,92 (1,42) Δ 4sem-basal: - 0,04 (0,19), p = 0,8425		Basal: 58,2 (24,3) 28 dias: 61,9 (23,7)			
Amarencio et al. 2015 (9)	SOLI 5mg	Basal: 222,9 (115,4) 4 sem: 300,7 (149,7) Δ 4sem-basal: 77,8 (115,4)	p<0,01 vs. placebo	Basal: 2,12 (1,88) 4 sem: 0,80 (1,24) Δ 4sem-basal: -1,33 (1,50)	p<0,05 vs. placebo	Basal: 5,37 (2,92) 4 sem: 5,04 (2,16) Δ 4sem-basal: - 0,33(1,45)	NR	Basal: 51,04 (20,76) 4 sem: 59,17 (23,24) Δ 4sem-basal: 8,13 (15,05)	NR	Basal: 4,2 (0,98) 4 sem: 3,8 (1,22) Δ 4sem- basal: -0,4 (1,04)	NR
	SOLI 10 mg	Basal: 225,1 (107,5) 4 sem: 359,3 (152,3) Δ 4sem-basal: 134,2 (124,7)	p<0,001 vs. placebo	Basal: 2,47 (3,09) 4 sem: 1,88 (3,51) Δ 4sem-basal: -0,57 (2,29)	p<0,01 vs. oxibutinina	Basal: 5,68 (3,64) 4 sem: 4,93 (2,80) Δ 4sem-basal: - 0,76 (2,01)	NR	Basal: 44,73 (23,30) 4 sem: 54,21 (25,16) Δ 4sem-basal: 9,48 (17,69)	NR	Basal: 4,5 (1,05) 4 sem: 3,9 (1,28) Δ 4sem- basal: -0,6 (1,04)	NR
	OXI 15 mg	Basal: 214,7 (102,7) 4 sem: 380,1 (169,3) Δ 4sem-basal: 165,4 (145,6)	p<0,001 vs. placebo	Basal: 4,22 (4,42) 4 sem: 1,52 (2,97) Δ 4sem-basal: -2,71 (2,84)	p<0,001 vs. placebo	Basal: 5,06 (2,99) 4 sem: 4,73 (2,20) Δ 4sem-basal: - 0,31 (1,95)	NR	Basal: 52,33 (22,35) 4 sem: 57,96 (24,13)	NR	Basal: 4,2 (1,16) 4 sem: 3,7 (1,31)	NR



Autor, ano	Grupos	Capacidade máxima da bexiga, mL (DP)	Valor p	Nº episódios de incontinência diária, média (DP)	Valor p	Nº cateterizações diárias, média (DP)	Valor p	I-QoL, média (DP),	Valor p	Escore PPBC, média (DP)	Valor p
								Δ 4sem-basal: 5,63 (17,34)		Δ 4sem-basal: -0,5 (1,02)	
	Placebo	Basal: 226,9 (108,1) 4 sem: 232,4 (101,9) Δ 4sem-basal: 5,4 (120,3)	NA	Basal: 2,62 (2,80) 4 sem: 2,22 (2,83) Δ 4sem-basal: -0,30 (1,20)	NA	Basal: 5,45 (3,26) 4 sem: 5,03 (3,24) Δ 4sem-basal: -0,21 (0,84)	NA	Basal: 44,63 (21,83) 4 sem: 48,49 (22,26) Δ 4sem-basal: 3,86 (13,26)	NA	Basal: 4,2 (1,19) 4 sem: 4,2 (1,17) Δ 4sem-basal: -0,1 (0,92)	NA
<b>Ethans et al. 2004 (10)</b>	TOL 2mg	4 sem: 322 (49 - 573)	NS	4 sem: 1 (0,1 - 3,5)	p<0,005	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	Placebo	4 sem: 244 (45 - 425)	(entre grupos)	4 sem: 2,8 (0 - 3,6)	(entre grupos)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	TOL SSD	4 sem: 454 (150-850)	NS	4 sem: 0,6 (0-1,7)	NS (entre grupos)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	OXI SSD	4 sem: 562 (144- 850)	(entre grupos)	4 sem: 0,5 (0-1,3)		NR	NR	NR	NR	NR	NR
<b>Van Kerrebroeck et al. 1998 (11)</b>	Placebo	Basal: 189 (86) Δ 2 sem vs. basal: 43 (92)		Basal: 4,9 (3,8) Δ 2 sem vs. basal: -1,9 (2,2)		Basal: 8,1 (3,7) Δ 2 sem vs. basal: -0,1 (1,0)		NR		NR	
	TOL 0,5 mg	Basal: 177 (116) Δ 2 sem vs. basal: 34 (116)	p = 0,009 para efeito	Basal: 4,0 (4,2) Δ 2 sem vs. basal: -1,1 (2,9)		Basal: 9,0 (4,6) Δ 2 sem vs. basal: 0,2 (1,1)	NS para efeito	NR		NR	
	TOL 1,0 mg	Basal: 181 (110) Δ 2 sem vs. basal: 82 (141)	dose resposta da TOL	Basal: 5,4 (4,3) Δ 2 sem vs. basal: -1,2 (3,9)	NS	Basal: 8,6 (2,7) Δ 2 sem vs. basal: -0,4 (2,1)	dose resposta de TOL	NR		NR	NR
	TOL 2,0 mg	Basal: 159 (109) Δ 2 sem vs. basal: 62 (160)		Basal: 6,5 (5,3) Δ 2 sem vs. basal: -2,4 (3,5)		Basal: 8,3 (3,4) Δ 2 sem vs. basal: -0,1 (1,8)		NR		NR	
	TOL 4,0 mg	Basal: 173 (100)		Basal: 3,5 (3,1)		Basal: 7,7 (3,3)		NR		NR	



Autor, ano	Grupos	Capacidade máxima da bexiga, mL (DP)	Valor p	Nº episódios de incontinência diária, média (DP)	Valor p	Nº cateterizações diárias, média (DP)	Valor p	I-QoL, média (DP),	Valor p	Escore PPBC, média (DP)	Valor p
		Δ 2 sem vs. basal: 154 (98)		Δ 2 sem vs. basal: -1,5 (1,7)		Δ 2 sem vs. basal: -0,3 (2,2)					

\* somente foram relatados os despechos para o período controlado de 28 dias; a fase de extensão não foi relatada; OXI: oxibutinina; SOLI: solifenacina; TOL: Tolterodina; SSD: self-selected doses, VS: *versus*, NR: Não relatado; NS: Não significante estatisticamente; NA: não se aplica, Δ: diferença entre períodos; DP: Desvio padrão; I-QoL: *Incontinence Quality of Life*; PPBC: *Patient perception of bladder condition*.



## APÊNDICE VII. Principais eventos adversos relatados pelos estudos incluídos

Tabela 7: Principais eventos adversos relatados pelos estudos incluídos.

Evento Adverso, n (%)	Schröder et al. 2016 (8)		Amarencio et al. 2017 (9)				Ethans et al. 2004 (10)			Van Kerrebroeck et al. 1998 (11)					
	OXI intraves. (18)	OXI oral (17)	Placebo	SOLI 5mg	SOLI 10mg	OXI 15mg	TOL 2mg	Placebo	TOL SSD	OXI SSD	Placebo	TOL 0,5	TOL 1,0	TOL 2,0	TOL 4,0
Qualquer EARD	10 (55,6)	14 (82,4)	10 (23,3)	6 (12,5)	16 (31,4)	16 (34,0)	NR	NR	NR	NR	9	5	2	12	11
EARD sério	NR	NR	1 (2,3)	0	1 (2,0)	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Morte	NR	NR	0	0	0	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Boca seca	6 (33,3)	14 (82)	1 (2,3)	2 (4,2)	4 (7,8)	8 (17,0)	1,7 (0-6,7)	0,7 (0-2,4)	2,6 (0-8,8)	4,4 (0,3-6,6)	1	0	0	3	3
Constipação	4 (22,2)	6 (35,3)	0	2 (4,2)	3 (5,9)	2 (4,3)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Diarreia	NR	NR	1 (2,3)	0	1 (2,0)	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Tontura	1 (5,0)	4 (23,5)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Cefaleia	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Retenção urinária aguda	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Olho seco	1 (5,0)	6 (35,3)	0	0	1 (2,0)	1 (2,1)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Fadiga	1 (5,0)	6 (35,3)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Dist. Atenção	1 (5,0)	3 (18,0)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Sonolência	1 (5,0)	3 (18,0)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Piora visão	0	3 (18,0)	0	1 (2,1)	4 (7,8)	3 (6,4)	NR	NR	NR	NR	1	0	0	0	2
Midríase	0	3 (18,0)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Dim. Lacrimação	0	3 (18,0)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Palpitação	0	2 (12,0)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Taquicardia	0	2 (12,0)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Fotofobia	0	2 (12,0)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR



Evento Adverso, n (%)	Schröder et al. 2016 (8)		Amarenco et al. 2017 (9)				Ethans et al. 2004 (10)			Van Kerrebroeck et al. 1998 (11)					
	OXI intraves. (18)	OXI oral (17)	Placebo	SOLI 5mg	SOLI 10mg	OXI 15mg	TOL 2mg	Placebo	TOL SSD	OXI SSD	Placebo	TOL 0,5	TOL 1,0	TOL 2,0	TOL 4,0
Náusea	0	2 (12,0)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0	1	0	0	1
Agitação	0	2 (12,0)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Rash	0	1 (6,0)	2 (4,7)	0	0	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Pele seca	0	2 (12,0)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Outros	0	10 (60)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	6	4	2	8	2

OXI: oxibutinina; SOLI: solifenacina; TOL: Tolterodina, EARD: Evento adverso relacionada a droga; NR: Não relatado, Intraves: intravesical, N: número da amostra.