

Protocolo Clínico e Diretrizes
Terapêuticas de Incontinência
Urinária não Neurogênica

Nº 495

Novembro/2019



protocolo

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2019 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que altera diretamente a Lei nº 8.080 de 1990 dispendo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Essa lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos que visam a garantir o melhor cuidado de saúde possível diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no Sistema Único de Saúde. Podem ser utilizados como material educativo dirigido a profissionais de saúde, como auxílio administrativo aos gestores, como parâmetro de boas práticas assistenciais e como documento de garantia de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS para estabelecer os critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; o tratamento preconizado incluindo medicamentos e demais tecnologias apropriadas; as posologias recomendadas; os cuidados com a segurança dos doentes; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem buscados pelos profissionais de saúde e gestores do SUS.

Os medicamentos e demais tecnologias recomendadas no PCDT se relacionam às diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde a que se aplicam, bem como incluem as tecnologias indicadas quando houver perda de eficácia, contraindicação, surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A nova legislação estabeleceu que a elaboração e atualização dos PCDT será baseada em evidências científicas, o que quer dizer que levará em consideração os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das intervenções em saúde recomendadas.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as seguintes competências: definir os temas para novos PCDT, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além de revisar periodicamente, a cada dois anos, os PCDT vigentes.



Após concluídas todas as etapas de elaboração de um PCDT, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da Conitec, com posterior disponibilização do documento em consulta pública para contribuição de toda sociedade, antes de sua deliberação final e publicação.

O Plenário da Conitec é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - 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. Cabe à Secretaria-Executiva da Conitec – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da Comissão.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, a publicação do PCDT é de responsabilidade do Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos após manifestação de anuência do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação, conforme a matéria.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias previstas no PCDT e incorporadas ao SUS, a lei estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



APRESENTAÇÃO

A proposta de elaboração do PCDT de Incontinência Urinária não Neurogênica foi apresentada aos membros do Plenário da CONITEC em sua 80ª Reunião Ordinária, os quais recomendaram favoravelmente ao texto.

O Protocolo segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e para que se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros da CONITEC presentes na 80ª reunião do plenário, realizada nos dias 07 e 08 de agosto de 2019, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação deste Protocolo.

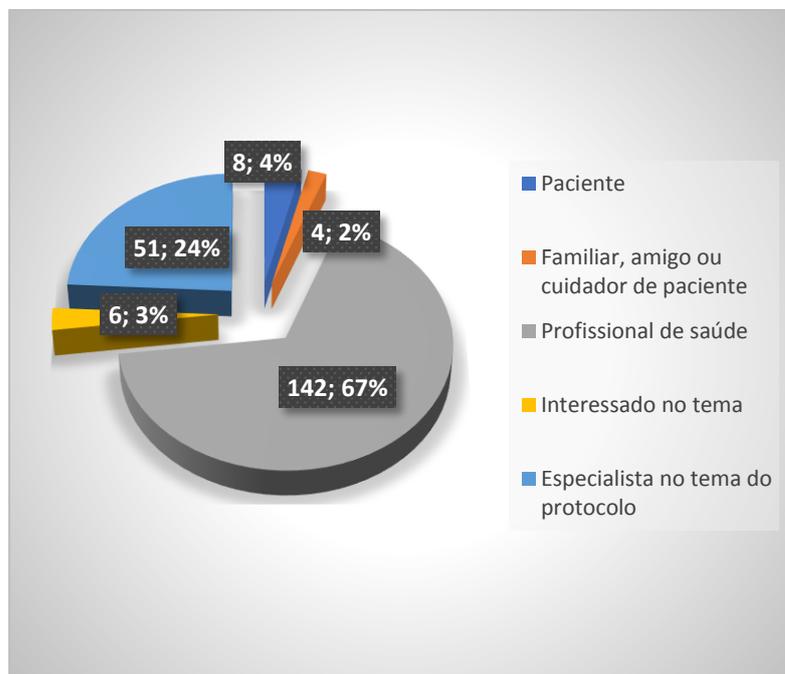
CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 47/2019, quanto ao Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Incontinência Urinária não Neurogênica, foi realizada entre os dias 20/08/2019 a 09/09/2019. Foram recebidas 213 contribuições.

As contribuições obtidas por meio do relatório foram, em sua maioria, realizadas por pessoa física N = 211 (99,0%). Essas contribuições foram provenientes de profissional da saúde 142 (67,3%), de especialistas no tema do PCDT 51 (24,2%), pacientes 8 (3,8%), interessados no tema 6 (2,8%), e de familiar, amigo ou cuidador de paciente 4 (1,9%) (**Figura 1**).



Figura 1. Gráfico com a frequência absoluta e relativa das contribuições feitas por pessoa física obtidas por meio do relatório de consulta pública



Já as contribuições advindas de pessoa jurídica (N=2) foram feitas por empresa (N=1) e por sociedade médica (N=1).

Contribuições sobre o documento

Perfil dos participantes

A maioria das contribuições partiu de pessoa física (99%). A maioria era branca e do sexo feminino, residentes na região sudeste do país e com idade superior aos 25 anos.

Do total das contribuições, 80 (38%) ficou sabendo da consulta pública por meio de amigos, colegas ou profissionais de trabalho, 66 (31%) por meio de associações/entidades de classe, 47 (22%) por meio de redes sociais, 9 (4,0%) pelo site da Conitec, 6 (3,0%) por outro meio, 4 (2,0%) 1 (<1%) pelo Diário Oficial da União (D.O.U). As características dos participantes da consulta pública podem ser vistas nas **Tabelas 1 e 2** a seguir.

Tabela 1: Contribuições da Consulta Pública nº [38/2019], advindas do formulário de Experiência e Opinião, de acordo com a origem.



Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	211 (99)
Profissional de saúde	142 (67,3)
Especialistas no tema	51 (24,2)
Pacientes	8 (3,8)
Interessado no tema	6 (2,8)
Familiar, amigo ou cuidador	4 (1,9)
Pessoa jurídica	2 (1)
Empresa	1 (50)
Sociedade médica	1 (50)

Tabela 2: Características demográficas de todos os participantes da Consulta Pública nº [38/2019], advindas do formulário de Experiência e Opinião.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	188 (89)
Masculino	23 (11)
Cor ou Etnia	
Amarelo	6 (3)
Branco	153 (73)
Indígena	1 (<1)
Pardo	47 (22)
Preto	4 (2)
Faixa etária	
0 a 17 anos	0
18 a 24 anos	11 (5)
25 a 39 anos	112 (53)
40 a 59 anos	78 (37)
60 anos ou mais	10 (5)
Regiões Brasileiras	
Norte	3 (1)
Nordeste	43 (20)
Sul	35 (16)
Sudeste	114 (54)
Centro-Oeste	18 (8)

Avaliação geral da recomendação preliminar da CONITEC



Das duzentas e treze opiniões fornecidas, 68 (32%) avaliaram com muito boa a recomendação preliminar da CONITEC, 33 (15%) avaliaram como boa, 45 (21%) como regular, 39 (18%) como ruim e 28 (13%) como muito ruim.

Para aqueles que avaliaram o PCDT como muito bom e bom, as justificativas estavam relacionadas, majoritariamente, à falta de menção do trabalho do enfermeiro, especialmente do estomaterapeuta:

“Sugiro a investigação da queixa de IU seja incluída na consulta de enfermagem da atenção básica e que o enfermeiro passe por um curso de aperfeiçoamento específico para esta finalidade a fim de aplicar as medidas comportamentais, como primeira linha de tratamento, passando a fazer o encaminhamento de casos complexos ou refratários. A investigação ocorreria nas consultas que já são feitas costumeiramente pelo enfermeiro (pré-natal, coleta de exame citopatológico, consulta ao diabético, à pessoa com hanseníase, etc.), com possibilidade de acompanhamento conforme observada necessidade. Saliento a importância de o enfermeiro como agente de educação em saúde e o respaldo para atuar no tratamento conservador da Incontinência Urinária, conforme Parecer nº 04/2016/CTAS/COFEN do Conselho Federal de Enfermagem. Compreendemos que a atuação do enfermeiro na assistência à pessoa com IU na atenção primária requer consolidação, tendo em vista que, apesar de possuir essa habilitação, acaba por não atuar efetivamente nesta área, devido à falta de uma política que implemente esse espaço de atuação específico e visivelmente necessário, mas que, até então, não era contemplado como parte das atividades dos profissionais da atenção primária.”

“O enfermeiro estomaterapeuta deveria aparecer citado no PCDT como profissional que trata a incontinência urinária não neurogênica, uma vez que é formado como especialista dentro das instituições do SUS e tem sua atribuição descrita pelo COFEN.”

“A importância do enfermeiro e suas atribuições em relação à incontinência urinária na APS precisam ser reavaliadas em anexo acrescentando as colocações da Associação Brasileira de Estomaterapia.”



“O fortalecimento da musculatura do assoalho pélvico não é sinonimo de fisioterapia, no Brasil e em diversos países esta atividade é feita por outros profissionais, como o Enfermeiro e o Enfermeiro Estomaterapeuta.”

Ao mesmo tempo, alguns fisioterapeutas colocaram que os treinamentos dos músculos do assoalho pélvico devem ser uma exclusividade da fisioterapia:

“Deixar claro que a reabilitação de MAP p e treinamento de MAP é exclusivo do profissional da fisioterapia, pois profissionais da enfermagem tem tentado se apropriar da reabilitação e fisioterapia pélvica”.

Para esse conjunto de contribuições, as quais avaliaram o relatório PCDT como bom ou muito bom, 31 arquivos foram anexados e serão descritos a seguir:

- 23 arquivos relativos ao relatório da Associação Brasileira de Estomaterapia (SOBEST), pedindo pela inclusão do estomaterapeuta nas atividades preventivas, conservadoras e não farmacológicas, como o treinamento dos músculos do assoalho pélvico e que isso não seja uma atividade apenas do fisioterapeuta;
- 1 relatório do Conselho Federal de Enfermagem, também solicitando a inclusão do enfermeiro em diversas das atividades propostas no PCDT. Esse relatório sugere também a inserção de algumas linhas de cuidado conservador já implícitas no trabalho da enfermagem;
- 1 editorial falando sobre o trabalho da enfermagem na incontinência;
- 1 artigo falando sobre tratamento conservador, não farmacológico em IU, do qual um membro do grupo elaborador é autor;
- 5 arquivos danificados ou cópias do próprio PCDT que foi para consulta pública, porém sem nenhuma consideração.

Para aqueles que avaliaram o PCDT como regular, as justificativas estavam relacionadas, majoritariamente, à falta de menção do trabalho do enfermeiro, especialmente do estomaterapeuta:

“Inserir o Enfermeiro Estomaterapeuta neste contexto, que é capacitado a realizar essa reabilitação, vide Coren, inserir o protocolo em grupos da rede pública”.

Para Além desses comentários, um sugeriu a expansão para todas as idades e outras causas de IU. No entanto, essas situações serão tratadas separadamente no PCDT de bexiga neurogênica:



“Que seja incluído pessoas com bexiga neurogênica (mulher, homem, crianças, idosos) que sofreram acidentes (arma de fogo, trânsito) ou foram vítimas de erros cirúrgicos”.

Um outro comentário sugeriu a alteração de termos técnicos:

“O TMAP pode ser usado para o controle da IUU, uma vez que a contração do detrusor pode ser inibida por uma contração voluntária dos músculos do assoalho pélvico (MAP)”. Sugestão: ... uma vez que a hiperatividade do detrusor na fase de enchimento vesical pode ser inibida por contrações voluntárias dos músculos do assoalho pélvicoPag 18 – “Fisioterapia-Treinamento dos músculos do assoalho pélvico (TMAP), Biofeedback ou estimulação do nervo tibial posterior”. Sugestão: retirar de todo o texto a palavra posterior, quando se referir ao nervo tibial. Este é um erro de nomenclatura que ocorreu em alguns estudos da área, não existe o nervo tibial posterior, o correto é nervo tibial.Pag 19 – substituir fisioterápica, por fisioterapêuticaPag 19 – “A definição de periodicidade nas avaliações de seguimento após outras modalidades de tratamento fica a cargo do médico assistente”. Sugestão: o Fisioterapeuta tem autonomia profissional, e é profissional capacitado para definir periodicidade de seguimento do tratamento fisioterapêutico. Pag 19 – “Em mulheres, inspeção pélvica geral, avaliação vulvar, vaginal, inclusive toque para avaliação de força de contração muscular perineal, ...”. Sugestão: ... inclusive palpação vaginal para avaliação da função da musculatura do assoalho pélvico...”.

Para esse conjunto de contribuições, as quais avaliaram o relatório PCDT como regular, 37 arquivos foram anexados e serão descritos a seguir:

- 33 arquivos relativos ao relatório da Associação Brasileira de Estomaterapia (SOBEST), pedindo pela inclusão do estomaterapeuta nas atividades preventivas, conservadoras e não farmacológicas, como o treinamento dos músculos do assoalho pélvico e que isso não seja uma atividade apenas do fisioterapeuta;
- 1 relatório do Conselho Federal de Enfermagem, também solicitando a inclusão do enfermeiro em diversas das atividades propostas no PCDT. Esse relatório sugere também a inserção de algumas linhas de cuidado conservador já implícitas no trabalho da enfermagem;
- 3 arquivos danificados ou cópias do próprio PCDT que foi para consulta pública, porém sem nenhuma consideração.



Para aqueles que avaliaram o PCDT como ruim ou muito ruim, as justificativas estavam relacionadas, na sua totalidade, à falta de menção do trabalho do enfermeiro, especialmente do estomaterapeuta:

“Espero que as próximas diretrizes evidenciem a atuação de enfermagem que é tão ampla na saúde. É um descaso com toda uma classe um diretrizes mencionar apenas duas profissões. É jogar fora todo conhecimento produzido, toda ciência por trás da profissão e da assistência de enfermagem. Espero que o olhar acerca da atuação da enfermagem mude!”

“A enfermagem atua na prevenção e recuperação e suma importância fazer parte , deste diagnóstico.”

Para esse conjunto de contribuições, as quais avaliaram o relatório PCDT como ruim ou muito ruim, 52 arquivos foram anexados e serão descritos a seguir:

- 49 arquivos relativos ao relatório da Associação Brasileira de Estomaterapia (SOBEST), pedindo pela inclusão do estomaterapeuta nas atividades preventivas, conservadoras e não farmacológicas, como o treinamento dos músculos do assoalho pélvico e que isso não seja uma atividade apenas do fisioterapeuta;
- 1 relatório do Conselho Regional de Enfermagem do Estado do Paraná, também solicitando a inclusão do enfermeiro e relatando a priorização dada ao fisioterapeuta;
- 1 arquivos corrompido;
- 1 artigo (relato de caso) de insuficiência renal, descontextualizado e sem explicação anexada.

Ações necessárias

Serão necessárias a contextualização do trabalho em enfermagem e a inserção de trechos específicos no tratamento conservador, dissociando a atividade apenas ao fisioterapeuta. Alguns pontos serão detalhados conforme Notas técnicas enviadas pelo COFEN, SOBEST e COREN/PR. Ademais, na parte de monitoramento serão inseridas as práticas de cuidado integral e na atenção primária, relacionadas à atividade em enfermagem.



Avaliação global das contribuições

Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública, o Plenário aprovou, em unanimidade, o PCDT de incontinência urinária não neurogênica, na 83ª Reunião da Plenária, em 06 de novembro de 2019.

DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da Conitec presentes na reunião do plenário realizada nos dias 06 e 07 de novembro de 2019, deliberaram, por unanimidade, recomendar a aprovação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Incontinência Urinária não Neurogênica. O tema será encaminhado para a decisão do Secretário da SCTIE. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 486/2019.

DECISÃO



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS

PORTARIA CONJUNTA Nº 1, DE 09 DE JANEIRO DE 2020.

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Incontinência Urinária não Neurogênica.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se estabelecerem parâmetros sobre a incontinência urinária não neurogênica no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta condição;



Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando o Registro de Deliberação nº 486/2019 e o Relatório de Recomendação nº 495 – Novembro de 2019 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAES/MS), resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Insuficiência Urinária não Neurogênia.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral da insuficiência urinária não neurogênia, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio <http://portals.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da insuficiência urinária não neurogênia.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa condição em todas as etapas descritas na Portaria, disponível no sítio citado no parágrafo único do art. 1º .

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

FRANCISCO DE ASSIS FIGUEIREDO

DENIZAR VIANNA



PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DE INCONTINÊNCIA URINÁRIA NÃO NEUROGÊNICA

1. INTRODUÇÃO

O termo incontinência urinária (IU) refere-se à queixa de qualquer perda de urina, que pode ser involuntária, provocada pelo indivíduo ou descrita por um cuidador (1-3). Essa perda involuntária de urina pode estar associada com a urgência e também com esforço ou esforço físico, incluindo atividades esportivas ou em espirros ou tosse. A IU é uma condição que afeta dramaticamente a qualidade de vida, comprometendo o bem-estar físico, emocional, psicológico e social. A IU pode acometer indivíduos de todas as idades, de ambos os sexos e de todos os níveis sociais e econômicos. Um estudo na população Norte Americana estimou que 12 milhões de pessoas sofrem de IU naquele país. Estima-se que 200 milhões de pessoas vivam com incontinência ao redor do mundo e que entre 15 e 30 por cento das pessoas acima de 60 anos que vivem em ambiente domiciliar apresentam algum grau de incontinência (4, 5). Entretanto, o número exato de pessoas acometidas pode ser muito maior do que as estimativas atuais, visto que muitas pessoas não procuram ajuda por vergonha, acreditando que o problema seria uma consequência normal do envelhecimento, ou ainda, que não existe tratamento. Estudo brasileiro conduzido em população idosa relatou uma prevalência de IU de 11,8% entre os homens e de 26,2% entre as mulheres (6).

As mulheres têm maior predisposição de apresentar essa condição (7). As mulheres apresentam uma menor capacidade de oclusão uretral, isso se deve ao fato da uretra funcional feminina ser mais curta e a continência depender não somente do funcionamento esfinteriano adequado, mas também de elementos de sustentação uretral (músculos e ligamentos) e transmissão da pressão abdominal para o colo vesical (8).

Inúmeras situações podem levar a IU. A identificação da etiologia é essencial para o tratamento adequado. De maneira geral, a presença de IU pode ser dividida de acordo com a etiologia em neurogênica (ex. lesão medular traumática, esclerose múltipla, acidente vascular cerebral) e não neurogênica (ex. hiperatividade detrusora, insuficiência intrínseca do esfíncter uretral, cirurgias da próstata). Neste documento, iremos tratar de causas não neurogênicas, especificamente IU aos esforços e IU por urgência no adulto



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

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

Neste Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), será abordado o tratamento não cirúrgico de causas de IU não neurogênicas. Especificamente, Esse PCDT tratará da IU aos esforços e IU por urgência no adulto, para as quais serão abordadas, separadamente, o diagnóstico e o tratamento, considerando as diferentes condutas terapêuticas para homens e mulheres.

2. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

R32 - Incontinência urinária não especificada

N39.3 Incontinência de tensão (“stress”)

N39.4 Outras incontinências urinárias especificadas



3. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Critérios de inclusão

- Adultos (> 18 anos), de ambos os sexos
- Diagnóstico de Incontinência Urinária de Esforço (IUE)
- Diagnóstico de Incontinência Urinária de Urgência (IUU)
- Diagnóstico de Incontinência Urinária mista (IUM)

Critérios de exclusão

- Incontinência urinária de causa neurogênica
- População pediátrica (< 18 anos)

4. METODOLOGIA

A descrição da metodologia científica do presente PCDT (questões de pesquisa definidas pelos especialistas na reunião de definição de escopo, elaboração das estratégias de busca, descrição do fluxo de seleção das evidências e as tabulações dos dados das características dos participantes, características dos estudos e desfechos de eficácia e segurança, quando aplicável) encontra-se detalhada no ANEXO metodológico do PCDT.

5. DIAGNÓSTICO

5.1. Diagnóstico da Incontinência Urinária de Esforço (IUE)

5.1.1. História Clínica

Uma história completa deve fornecer elementos que permitam indicar qual o tipo mais provável de IU e a abordagem diagnóstica e terapêutica mais apropriada. Os elementos a serem observados no diagnóstico de IUE na mulher incluem:

- Frequência de episódios de perda e hábitos miccionais;
- Grau de incômodo;
- Condição de perda (esforço ou urgência);
- Necessidade de utilizar proteção (absorventes, fraldas);
- Horário que ocorrem as perdas;
- Associação com medicamentos;



- Ingestão hídrica;
- Cirurgias pélvicas;
- Número e tipo de partos;
- Complicações ginecológicas.

Nas mulheres a constipação intestinal distende a parte distal do sigmóide e do reto podendo prejudicar a transmissão parassimpática sacral, resultando em atividade detrusora inadequada, principalmente em idosos (5). Além disso, a presença de uma ou mais infecções do trato urinário é fator preditor independente para o desenvolvimento de hiperatividade detrusora (9).

Em homens sem patologias neurológicas, a IU está, na maioria das vezes, associada com história de cirurgia prostática. Esta intercorrência pode ser causada por incompetência esfínteriana, disfunção vesical ou transbordamento urinário devido a retenção. Aproximadamente 1% dos pacientes submetidos a ressecção transuretral da próstata evoluem com quadro significativo de IU no pós-operatório (10), enquanto que nos pacientes submetidos a prostatectomia radical, esta complicação pode ocorrer entre 2% a 80% dos casos (11, 12), dependendo da definição de incontinência utilizada. Como é esperado que em pacientes com hiperplasia benigna da próstata a cirurgia alivie os sintomas urinários, qualquer grau de IU pós-operatória é pouco tolerado. Nos pacientes submetidos à cirurgia radical, a IU pós-operatória é comum, porém os sintomas são transitórios e persistem apenas por algumas semanas, na maioria dos casos. Quando a IU se mantém por tempo mais prolongado, ela pode requerer tratamento cirúrgico.

Alguns pacientes submetidos à prostatectomia podem apresentar, nas primeiras semanas após a retirada da sonda, urgência, IUU e polaciúria. Nesta fase, é importante excluir duas condições que podem causar essas manifestações, que são infecção urinária e retenção por obstrução.

A quantificação e o tipo de perda urinária devem ser determinados durante a anamnese, como descrito na avaliação das mulheres. A história médica deve se concentrar no trato urinário, história prévia de cirurgia ou radioterapia, indagar sobre comorbidades e sintomas que podem causar disfunção vesical e história familiar de doenças da próstata (hiperplasia prostática benigna e câncer) (4)



Naqueles pacientes que foram submetidos à prostatectomia radical, deve-se obter informações a respeito do tipo de cirurgia (retropúbica, perineal, laparoscópica ou robótica), além do estágio atual do câncer. Nos casos de radioterapia, deve-se investigar o tipo ao qual o paciente foi submetido (1).

Informações valiosas podem ser obtidas a partir de uma história cuidadosa em relação à incontinência, especialmente quando relacionada à disfunção do esfíncter. Sintoma de incontinência urinária de esforço associado à história de cirurgia prostática é altamente preditivo da presença de disfunção esfíncteriana. Ficazzola e Nitti (13) demonstraram que sintoma de IUE apresentam 95% de valor preditivo positivo e 100% de valor preditivo negativo. No entanto, a IUU como preditor de disfunção vesical não parece ser tão valiosa, e sua presença não pode ser determinada com precisão sem o estudo urodinâmico (13).

O Diabetes mellitus mal controlado e diabetes insipidus podem levar a um aumento do débito urinário, superando os mecanismos normais de continência (14).

Uma avaliação crítica dos medicamentos de uso contínuo é recomendada para excluir os efeitos de qualquer agente farmacológico na função do trato urinário inferior. Por exemplo, os inibidores da enzima conversora de angiotensina causam tosse crônica, enquanto os bloqueadores alfa-adrenérgicos causam diminuição da resistência à uretra, ambos podendo exacerbar a IUE. Os agonistas alfa-adrenérgicos causam aumento da resistência uretral, resultando em exacerbação da retenção urinária. Os anticolinérgicos causam relaxamento do detrusor, o que pode causar retenção urinária e IU por transbordamento. Os diuréticos não têm efeito direto sobre a função do detrusor, mas podem causar um aumento do volume urinário, levando a frequência e urgência. Os bloqueadores dos canais de cálcio e psicotrópicos relaxam os músculos lisos, prejudicando a fase de esvaziamento, podendo contribuir para a retenção urinária. Sedativos não têm repercussão direta na bexiga, mas podem contribuir para sedação e delírio (1).

5.1.2. Exame Físico

O exame físico nas mulheres deve ser direcionado para os sistemas que poderiam estar relacionados com a IU, incluindo; exame geral para mobilidade, estado cognitivo, edema periférico, exame abdominal para massas pélvicas e avaliação neurológica para patologias como esclerose múltipla, Parkinson, compressão de raiz nervosa (hérnia de disco), parestesias e distrofismo muscular. Deve-se determinar o índice de massa corporal (IMC) da paciente. Atenção deve ser dada para a presença de prolapso de órgãos pélvicos e atrofia vaginal. A força



e tônus da musculatura pélvica (elevador dos anus) e a sensibilidade perineal também devem ser avaliados. A paciente deve ser instruída a realizar manobras de esforço em posição supina e ortostática para observação da perda e sua intensidade.

Nos homens o exame físico, pode-se descobrir a presença de distensão vesical, que está associada à incontinência por transbordamento. Deve-se verificar o tônus do esfíncter anal, assim como o reflexo bulbocavernoso, com a finalidade de se diagnosticar uma provável causa neurológica para a incontinência.

Como teste diagnóstico simples, pede-se para que o paciente fique na posição ereta e com a bexiga cheia, se observada perda urinária, a maior probabilidade é que o paciente apresente incompetência esfíncteriana. Caso ocorra perda aparente, o paciente é solicitado a tossir, e se a perda urinária ocorrer somente durante o período de aumento na pressão intra-abdominal, incompetência esfíncteriana é bastante provável.

5.1.3. Diário miccional

A utilização de um diário miccional, que avalia a rotina urinária e de perdas, é um método bastante simples e muito útil na avaliação inicial (15). O diário miccional permite avaliar o número de micções, número de episódios de IU e o volume de líquido ingerido e eliminado em 24 horas. A medida do volume urinado por micção pode ser usada para ajudar no diagnóstico, como por exemplo bexiga hiperativa ou poliúria. O diário também pode ser usado para monitorar a resposta e eficácia do tratamento, além de ser amplamente utilizado em ensaios clínicos e exercer um papel terapêutico, pois fornece ao paciente uma visão do comportamento da bexiga. Atenção especial deve ser dada em pacientes com IU grave, pois os dados obtidos em relação ao volume total em 24 horas podem ser inferiores do que a capacidade vesical. O período de aplicação do diário miccional é incerto na literatura, podendo variar de 2-3 dias até 3-7 dias.

Embora represente uma ferramenta útil no arsenal diagnóstico para determinados pacientes, existem algumas limitações. Não há evidências de que os resultados obtidos pelo diário miccional correlacionem com o tipo de IU. Outro fator limitante é a dificuldade de alguns pacientes em entender e completar o diário de forma confiável, especialmente quando o tempo (dias) é prolongado. Além disso, o diário pode não ser útil para obter informações sobre sintomas que ocorrem de maneira menos frequente (1).



Um aspecto importante na avaliação da incidência de IU masculina é o tipo e a gravidade dos sintomas, assim como os eventos precipitantes. A gravidade pode ser determinada pelo número de episódios de perdas ao dia, a necessidade de proteção (por exemplo, uso de fraldas ou absorventes, clamp peniano ou coletores externos) e o impacto da incontinência nas atividades da vida diária. Nesse sentido, o diário miccional pode ser útil especialmente naqueles pacientes onde existe dúvida da gravidade do quadro e possibilidade de perda urinária por urgência associada (IU mista).

5.1.4. Exames complementares

Infecção urinária pode levar ao surgimento de IU. Um exame de análise de caracteres físicos, elementos e sedimentos na urina deve ser solicitado para descartar a possibilidade de infecção, bem como de outras alterações observáveis nesse exame.

Uma ultrassonografia do trato urinário e da pélvis nas mulheres permite avaliar a presença de massas na cavidade pélvica, além de fornecer informações sobre resíduo pós-miccional (RPM) e lesões do trato urinário. A presença de resíduo pós-miccional < 50 ml é considerada normal.

Outros exames como cistoscopia e uretrocistografia miccional podem ser úteis, dependendo da apresentação inicial. Após a avaliação, o médico deve ser capaz de determinar se a paciente apresenta IUE, IUU ou associação de ambas (IUM). O tratamento deve ser realizado considerando o tipo da IU, com o risco de insucesso ou a piora do quadro clínico em casos de diagnóstico equivocado.

Nos homens o câncer de bexiga, carcinoma *in situ* de bexiga, infecções do trato urinário, estenose de uretra e cálculo vesical podem causar sintomas semelhantes à bexiga hiperativa que devem ser excluídos antes de definir o tratamento de pacientes com suposta IUE. Por este motivo, a maioria das diretrizes sobre pacientes com sintomas do trato urinário inferior e IU orientam o uso do exame de urina como ferramenta útil na atenção primária (1).

Além disso, a análise e cultura da urina são necessárias antes do tratamento cirúrgico da incontinência urinária masculina. A infecção do trato urinário deve ser devidamente diagnosticada e tratada.



Avaliação da função renal com creatinina sérica deve ser obtida. A dosagem do antígeno prostático específico (PSA) também é importante para estabelecer o estado atual do câncer.

5.1.5. Urodinâmica

A avaliação urodinâmica completa ou estudo urodinâmico (EUD) é um exame realizado para avaliar o funcionamento do trato urinário inferior. Em geral, o EUD é realizado quando há falha no tratamento clínico ou quando se planeja alguma forma de tratamento cirúrgico. Esse exame é essencial para definir e prever a resposta ao tratamento, podendo ser decisivo quanto à indicação ou não de um tratamento cirúrgico. O exame geralmente não gera dor, apenas um pequeno desconforto pela passagem do cateter uretral.

O estudo urodinâmico é amplamente utilizado como complemento ao diagnóstico clínico nas mulheres, pois pode ajudar a fornecer ou confirmar o diagnóstico, prever o resultado do tratamento e facilitar a orientação ao paciente e para direcionar o tratamento. Por todas estas razões, é um exame frequentemente utilizado, especialmente antes de tratamentos invasivos (16). A realização do estudo urodinâmico rotineiramente antes do tratamento cirúrgico ainda é debatido, pois há inconsistência nos dados de literatura (17).

O estudo urodinâmico nos homens pode ser útil na avaliação dos casos de IU pós prostatectomia, por definir exatamente a causa da perda urinária, além de ajudar na quantificação objetiva da incontinência. A medida do fluxo urinário livre e do resíduo urinário pós-miccional é realizada no início do exame. O fluxo diminuído, associado ou não à presença de resíduo urinário, pode ser secundário à obstrução ou à diminuição da força de contração do detrusor. A análise da capacidade, da sensibilidade, da complacência e da presença de hiperatividade detrusora é feita por meio da cistometria. O estudo pressão-fluxo é realizado no final da cistometria e pode ajudar a diferenciar obstrução de anormalidades na contração vesical. Testes de esforço são realizados durante o enchimento vesical para avaliar a competência esfinteriana. Quando não for detectada a perda aos esforços, estes devem ser repetidos após a remoção do cateter(1). A redução do fluxo urinário na presença da pressão vesical elevada confirma o diagnóstico de obstrução, enquanto que na presença de baixa pressão, indica atividade ineficaz do detrusor.



5.1.6. Exames por Imagem (uretrocistografia retrógrada e miccional)

Nos homens a detecção de estenose da anastomose vesicouretral ou estenose de uretra deve ser investigada quando se planeja um tratamento cirúrgico da IU em pacientes com baixo fluxo urinário ou sinais de obstrução no estudo urodinâmico(18). Quando não reconhecida, pode complicar significativamente as abordagens cirúrgicas da IU pós-prostatectomia radical. Essa investigação pode ser feita por meio de uretrocistoscopia ou uretrocistografia retrógrada e miccional.

5.2. Diagnóstico da Incontinência Urinária de Urgência (IUU)

O diagnóstico da bexiga hiperativa (BH) baseia-se na queixa clínica, exame físico (incluindo exame ginecológico) e exames laboratoriais de rotina. Tal avaliação em portadores de BH visa excluir outras condições locais que cursam com os mesmos sintomas.

5.2.1 História

Tipicamente, pacientes portadores de BH apresentam-se as seguintes queixas:

- Urgência (imperiosidade para urinar ou sensação iminente de perda de urina);
- Frequência (número de micções diárias superior a oito);
- Noctúria (necessidade de acordar a noite devido a desejo miccional) com ou sem incontinência de urgência associada (paciente sente vontade de urinar e não consegue chegar à toalete apresentando perdas) associada.

Estes sintomas podem aparecer associados ou de forma isolada. Por definição, a presença de condições fisiopatológicas locais, que levem aos mesmos sintomas, exclui o diagnóstico de BH. Entre estas condições podemos destacar:

- Neoplasias vesicais, especialmente carcinoma “in situ” de bexiga;
- Infecções do trato urinário inferior;
- Medicações com efeitos colaterais sobre o trato urinário inferior, como alguns tipos de antidepressivos;
- Litíase vesical;



- Obstrução infravesical (geralmente decorrentes de cirurgias para tratamento de IUE);
- Fatores emocionais.

Todas estas condições podem ser excluídas por meio de medidas simples como uma boa anamnese, exame físico detalhado e exames laboratoriais de fácil realização.

Desta forma, na anamnese, além dos sintomas de BH a presença de sintomas associados, a presença de disúria e dor em baixo ventre durante a micção, acompanhada ou não por quadro febril, aponta para uma provável infecção do trato urinário.

A presença de hematúria macroscópica torna obrigatória a exclusão de neoplasias vesicais. Antecedentes de cirurgia para correção de IUE, especialmente em pacientes sem sintomas de BH no pré-operatório, tornam importante a exclusão de obstrução infravesical. Alterações de marcha, fala ou de sensibilidade sugerem a coexistência de doença neurológica como causadora dos sintomas de BH. Além disto, é necessário caracterizar e quantificar a presença de noctúria através do número de vezes que o paciente necessita acordar para ir ao banheiro durante à noite (19). É importante, principalmente em mulheres, que se diferencie a urge-incontinência da incontinência de esforço. Também deve fazer parte da história a quantificação do grau de comprometimento da qualidade de vida do paciente decorrente de seus sintomas miccionais e não apenas em pacientes que apresentem incontinência urinária (20).

5.2.2. Exame físico

Apesar dos portadores de bexiga hiperativa não apresentarem, necessariamente, alterações de exame físico, a sua realização é fundamental no sentido de afastar outras doenças que poderiam levar a sintomas semelhantes aos de bexiga hiperativa (21, 22).

Deve-se atentar ao exame da região pélvica nas mulheres. A presença de globo vesical palpável aponta para uma possível incontinência paradoxal (por transbordamento). A verificação de massas palpáveis em região pélvica sugere a presença de neoplasias que podem comprometer os nervos responsáveis pelo suprimento neural da bexiga (23).

A realização de um exame neurológico sumário, no qual se avalia alteração de marcha, da sensibilidade perineal e do tônus do esfíncter anal também é fundamental. A normalidade



destes parâmetros reflete uma integridade do centro medular sacral responsável pelo arco reflexo da micção e torna pouco provável a presença de doenças neurológicas com repercussão sobre o trato urinário inferior (24-26).

Adicionalmente, nas mulheres, a realização de exame ginecológico é mandatória e deve-se verificar a presença de atrofia urogenital, prolapso genital e vulvo-vaginites atróficas. Durante o exame físico, a realização de teste de esforço, com a paciente em pé, permite, em muitos casos, o diagnóstico de perdas aos esforços que pode estar associada aos sintomas de BH (27, 28).

Em homens acima de 50 anos a presença de aumento prostático, avaliado durante o toque retal, pode sugerir a presença de obstrução infravesical e, portanto, uma hiperatividade secundária. O exame de toque retal também permite avaliar as condições do assoalho pélvico (29, 30).

5.2.3. Diário miccional

Deve ser solicitado ao paciente seu preenchimento, pois permite diferenciar diversas condições que podem simular bexiga hiperativa. Portadores de bexiga hiperativa geralmente urinam pequenos volumes em intervalos de tempo reduzidos durante o dia e a noite. Pacientes idosos, em especial, podem apresentar sintomas do trato urinário inferior, inclusive incontinência urinária, decorrentes de sobrecarga do trato urinário inferior causada por excesso de ingesta hídrica ou mesmo da presença de doenças metabólicas mal controladas como diabetes (31).

5.2.4. Exames Laboratoriais

A análise do sedimento urinário, bem como cultura e antibiograma de urina devem ser solicitados em todos os pacientes com quadro clínico de BH. A presença de infecção bacteriana pode desencadear sintomas semelhantes aos observados em portadores de BH e o tratamento se baseará na resolução do quadro infeccioso (32).

Da mesma forma, a presença de hematúria na ausência de infecção sugere a possibilidade de doença neoplásica ou litíase renal que deverão ser adequadamente



investigadas. Dosagens séricas de creatinina e glicose são altamente recomendadas. Pacientes em fases iniciais de insuficiência renal podem ter sintomas de BH. Pacientes diabéticos com glicemia elevada apresentam diurese osmótica, resultando em volumes urinários elevados com consequente sobrecarga do trato urinário inferior e sintomas de BH (32).

5.2.5. Urodinâmica

A urodinâmica é o exame para avaliação funcional do trato urinário inferior. Deve ser solicitado quando o paciente apresentar sintomatologia que não possa ser explicada apenas por hiperatividade primária (por exemplo, infecções do trato urinário) (33, 34).

De forma geral, recomenda-se a realização desse exame nas seguintes condições (23):

- Falha do tratamento inicial;
- Presença de resíduo pós-miccional significativo;
- Cirurgias prévias do trato urinário inferior;
- Suspeita que os sintomas de BH decorram de doenças associadas mais graves, como doenças neurológicas com comprometimento das estruturas neurais responsáveis pela inervação do trato urinário inferior;
- Quando os sintomas parecem decorrer de quadro doloroso sugerindo afecção irritativa (cistite intersticial)

Basicamente a cistometria de portadores de BH pode ser normal nos casos de urgência sensorial ou apresentar contrações detrusoras durante o enchimento (urgência motora). A presença de dor progressiva durante o enchimento vesical sugere o diagnóstico de cistite intersticial(35).

5.2.6. Imagem (ultrassom)

Permite identificar a presença de lesões tumorais, cálculos urinários, sintomas indiretos de obstrução do trato urinário, tais como dilatações pielo-ureterais, etc. O ultrassom permite ainda avaliar o volume prostático bem como o resíduo pós-miccional. Deve ser solicitado quando permanecer qualquer dúvida quanto ao diagnóstico do paciente (36-38).



6. TRATAMENTO

6.1. TRATAMENTO DA IUE

6.1.1. Tratamento Conservador da IUE e Medidas Gerais

No tratamento da IUE sempre é recomendada a abordagem conservadora antes do tratamento invasivo. Nas mulheres o tratamento conservador incluem mudanças no estilo de vida e a realização de técnicas de reabilitação. O tratamento conservador por meio de orientação, exercícios pélvicos e *biofeedback* deve ser a primeira escolha nos primeiros 12 meses por antecipar a recuperação espontânea da continência (39).

Os fatores de estilo de vida que podem estar associados à IUE incluem obesidade, dieta, nível de atividade física, e ingestão de líquidos. A modificação desses fatores pode melhorar a IUE. A escolha da terapia inicial deve levar em consideração a preferência da paciente e o contexto clínico geral avaliado de acordo com a seção diagnóstico.

Nas mulheres o excesso de peso foi identificado como um fator de risco para a IU em muitos estudos epidemiológicos(40, 41). Há evidências de que a prevalência de IUE aumenta proporcionalmente ao aumento do índice de massa corpórea (IMC)(42). Nos casos de obesidade e sobrepeso, a perda de 5% do peso corporal inicial tem impacto na redução dos sintomas da IU. Revisão sistemática concluiu que a perda de peso foi benéfica na melhoria da IU (40, 43, 44).

Nas mulheres a atividade física regular pode fortalecer a musculatura do assoalho pélvico e possivelmente diminuir o risco de desenvolvimento de IU, especialmente IUE. No entanto, é possível que o exercício físico pesado possa agravar o quadro. Estudos em diferentes populações concluíram que o exercício físico extenuante aumenta o risco de IUE durante os períodos de atividade física(45-47). Por outro lado, a presença de IU pode impedir que as mulheres realizem exercícios(48). Existem evidências de qualidade baixa que a prática de exercício de intensidade moderada diminui a IUE em mulheres de meia idade e que isso pode estar relacionado ao controle de peso (1). Dessa maneira, a recomendação de exercício físico para indivíduos com IUE é condicionada a gravidade do quadro, à presença de comorbidades e à supervisão por profissional de saúde.

A modificação da ingestão de líquidos, em particular a restrição, é uma estratégia comumente usada por pessoas com IU para aliviar os seus sintomas. O aconselhamento sobre a



ingestão de líquidos, fornecida pelos profissionais de saúde, deve basear-se numa ingestão de líquidos em 24 horas que seja suficiente para evitar a desidratação(49).

Nos homens o tratamento conservador por meio de orientação, exercícios pélvicos e *biofeedback* deve ser a primeira escolha nos primeiros 12 meses por antecipar a recuperação espontânea da continência (39). Os fatores de estilo de vida que podem estar associados à IUE incluem dieta, micção de horário e adequação da ingestão de líquidos. A modificação desses fatores pode melhorar a IUE.

6.1.2. Reabilitação- Treinamento dos Músculos do Assoalho Pélvico (TMAP)

O treinamento dos músculos do assoalho pélvico (TMAP) é constituído por programa no qual as pacientes são orientadas a contrair os músculos do assoalho pélvico (MAP) por um tempo progressivo, repetidas vezes ao longo do dia. O TMAP é recomendado como primeira linha de tratamento, considerando a preferência da paciente, para melhorar a função do assoalho pélvico e a estabilidade da uretra. Em situações de não adesão, recusa da paciente ou falha do TMAP, outras formas de tratamento serão indicadas, conforme descrito neste PCDT. O TMAP pode ser associado ao *biofeedback* (por meio de estímulos visuais, táteis ou auditivos), estimulação elétrica de superfície ou cones vaginais(49-52).

O TMAP não apresenta contraindicações no tratamento das mulheres e não está associado a efeitos colaterais. Fundamenta-se no incremento da força de contração dos músculos do assoalho pélvico e suporte dos órgãos pélvicos. Contudo, a manutenção dos resultados depende da continuidade dos exercícios(49). O tratamento da IU com TMAP no período pós-parto precoce aumenta as chances de continência por até 12 meses(53, 54).

A IUE masculina após a prostatectomia apresenta característica de resolução espontânea na maioria dos casos, no prazo de 6 a 12 meses (55). A realização de técnicas de reabilitação, nos primeiros meses pós-operatório, pode acelerar o tempo de recuperação da continência. Nesse período o TMAP pode ser recomendado considerando a preferência do paciente. O TMAP não oferece benefício para tratamento da IU aos 12 meses após a prostatectomia(56). Há evidências contraditórias sobre se o treinamento vesical, estimulação elétrica ou *biofeedback* aumenta a eficácia da TMAP isolado nos homens(49).



6.1.3 Biofeedback

O Biofeedback é considerado um tratamento adjunto para o TMAP, pois permite que os pacientes observem a contração dos MAP enquanto realizam os exercícios. Atua como adjuvante ao TMAP, motiva os pacientes a conseguir uma contração muscular mais forte e, assim, estimula a adesão ao treinamento intensivo. As medidas da atividade dos MAP podem ser avaliadas por perineômetro ou eletromiografia(57, 58).

Os regimes de tratamento supervisionados de maior intensidade e a adição de *biofeedback* conferem maior benefício. Apoia-se o princípio geral de que uma maior eficácia é alcançada por meio da associação de diferentes tipos de tratamento e aumento progressivo da intensidade. A adição do Biofeedback ao TMAP pode promover melhor coordenação e controle dos MAP quando comparado ao TMAP sem o Biofeedback (49, 51, 59).

Esses procedimentos são técnicas de reabilitação e devem realizados por profissional capacitado. No SUS o procedimento que respalda essas técnicas é o 03.02.01.002-5 - ATENDIMENTO FISIOTERAPÊUTICO EM PACIENTES C/ DISFUNÇÕES UROGINECOLÓGICAS.

6.2. TRATAMENTO DA IUU

6.2.1 Tratamento Conservador da IUU e Medidas Gerais

A mudança de estilo de vida é a opção de primeira linha para todos os pacientes com IUU. Consiste em mudanças de hábitos para aliviar os sintomas vesicais e reeducação vesical para treinar habilidades para controlar a IUU. Apresenta fácil aplicação, baixo custo, porém depende da compreensão, motivação e adesão do paciente, bem como incentivo por parte do profissional de saúde (60-63).

As abordagens compreendem diário miccional, orientações para dieta e ingestão hídrica, estratégias para o controle do desejo miccional, treinamento dos músculos do assoalho pélvico (com ou sem *biofeedback*) e estimulação elétrica.

O Treinamento vesical é a terapia de primeira linha para adultos com IUU. Consiste em um programa de educação do paciente com um regime de micção programada com ajuste gradual dos intervalos. Os objetivos específicos são corrigir os hábitos defeituosos de micção freqüente, melhorar o controle sobre a urgência, prolongar os intervalos de micção, aumentar



a capacidade da bexiga, reduzir episódios de incontinência e restaurar confiança do paciente(49).

Mudanças de hábitos incluem redução da ingestão de fluídos, cafeína, alimentos ácidos e álcool, além da orientação como perda de peso, cessação do tabagismo e tratamento da constipação(64).

6.2.2 Reabilitação- Treinamento dos músculos do assoalho pélvico (TMAP), Biofeedback ou estimulação do nervo tibial

O TMAP pode ser usado para o controle da IUU, uma vez que a contração do detrusor pode ser inibida por uma contração voluntária dos músculos do assoalho pélvico (MAP). Os pacientes são instruídos a não se apressar para ir ao banheiro e realizar a contração dos MAP repetidamente até o controle da sensação de urgência e evitar a IU(65, 66).

Observa-se redução nos episódios de incontinência em mulheres com IUU que realizaram TMAP com biofeedback em comparação com TMAP com palpação digital, sem biofeedback. A qualidade de vida foi significativamente maior após TMAP com biofeedback(67).

A estimulação percutânea do nervo tibial é uma forma de neuromodulação que proporciona estimulação retrógrada ao plexo do nervo sacral através de um eletrodo inserido no tornozelo, cefálico ao maléolo medial, uma área anatômica reconhecida como o centro da bexiga. A estimulação transcutânea do nervo tibial é menos invasiva do que estimulação percutânea e pode ser posicionada na região do tornozelo através de eletrodos de superfície (68).

A Eletroestimulação deve ser considerada complementar à terapia comportamental em pacientes com IUU sempre que disponível. Em teoria, a neuroestimulação deve ser minimamente invasiva, facilmente aplicável, e não causar constrangimento desnecessário. Além disso, a sustentabilidade e a relação custo-eficácia são importantes considerando tratamentos farmacológicos (49, 69)(70).

São descritos diferentes protocolos de tratamento (3, 6, 8, 12 semanas) com os dados mais objetivos a favor do regime de 12 semanas (71). Sendo Assim, recomenda-se o estímulo uma vez por semana até, no máximo, 12 semanas. A extensão do tratamento deve levar em conta gravidade do quadro e resposta ao tratamento.



6.2.3 Outros tratamentos

No Brasil, há medicamentos da classe de antimuscarínicos com registro para o tratamento da bexiga hiperativa como a oxibutinina, tolterodina, solifenacina e darifenacina. A eficácia dos diversos antimuscarínicos é semelhante, sendo as principais diferenças observadas em relação ao esquema de administração e nos efeitos adversos. Ademais, o agonista Beta-3 mirabegrona possui registro no Brasil para o tratamento da bexiga hiperativa. O uso destes medicamentos no âmbito do SUS não está recomendado. De acordo com avaliação quanto à incorporação destas tecnologias ao SUS, realizada em 2019, essas não foram recomendadas. Apesar de os antimuscarínicos e a mirabegrona apresentarem valores de redução de episódios de IU/dia, de episódios de IUU/dia e do número de micções/dia, em relação ao placebo, é inconsistente o quanto a redução do número de episódios de IU pode ser considerada clinicamente significativa. Além disso, existe dúvida quanto à manutenção do efeito de redução de 100% dos episódios de IU (taxa de cura), haja vista que os testes são realizados apenas após três dias de diário miccional. Foi encontrado um grande risco de viés atribuído aos estudos avaliados, além disso a razão de custo-efetividade incremental para a redução de 1 episódio de IU/24h/ apresentou valores exorbitantes (72, 73).

7. MONITORAMENTO

Boas práticas clínicas pressupõem ao menos uma avaliação em intervalo de tempo recente após a conclusão de etapa mínima de medidas conservadoras fisioterápicas (tempo mínimo de 3 meses) e avaliações periódicas de seguimento. A definição de periodicidade nas avaliações de seguimento após outras modalidades de tratamento fica a cargo do médico assistente.

Em tais atendimentos, a obtenção de informações clínicas por anamnese e exame físico são quesitos intuitivos, não sendo necessária a realização de propedêutica complementar. O exame físico deve conter:

- Avaliação clínica geral,
- Pesquisa de reflexos cutâneo anal e bulboesponjoso,
- Em homens, toque retal e avaliação da força de contração esfínteriana anal,



- Em mulheres, inspeção pélvica geral, avaliação vulvar, vaginal, inclusive toque para avaliação de força de contração muscular perineal, pesquisa de mobilidade uretral, da existência de prolapso genitais e de incontinência urinária mediante manobras de esforço.

8. GESTÃO E CONTROLE

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica dos sinais e sintomas relativos à evolução e severidade da condição.

Nos casos de IUE feminina o SUS disponibiliza cirurgia de Burch, condição que poderá ser avaliada junto ao monitoramento e evolução da paciente e está condicionado ao encaminhamento aos centros de referência e unidades que realizem este procedimento.

No nível da atenção primária, os pacientes podem ser atendidos por profissionais capacitados para orientação de técnicas de reabilitação e acompanhamento do tratamento. Os procedimentos de reabilitação compreendem o treinamento dos músculos do assoalho pélvico, associado ou não ao biofeedback e à eletroestimulação do nervo tibial. Esses procedimentos estão todos compreendidos no registro do SIGTAP 03.02.01.002-5 - ATENDIMENTO FISIOTERAPÊUTICO EM PACIENTES C/ DISFUNÇÕES UROGINECOLÓGICAS e devem ser prescritos e realizados por profissionais da saúde habilitados na prescrição e realização do exame.

Relação de procedimentos no SIGTAP constante neste PCDT:

02.02.05.001-7 - ANALISE DE CARACTERES FISICOS, ELEMENTOS E SEDIMENTO DA URINA

02.05.02.005-4 - ULTRASSONOGRAFIA DE APARELHO URINARIO

04.09.07.020-3 - OPERACAO DE BURCH

02.11.09.001-8 - AVALIACAO URODINAMICA COMPLETA

02.11.09.003-4 - CISTOMETRIA C/ CISTOMETRO

02.11.09.004-2 - CISTOMETRIA SIMPLES

02.04.05.017-0 – URETROCISTOGRAFIA

02.09.02.001-6 - CISTOSCOPIA E/OU URETEROSCOPIA E/OU URETROSCOPIA

03.02.01.002-5 - ATENDIMENTO FISIOTERAPÊUTICO EM PACIENTES C/ DISFUNÇÕES UROGINECOLÓGICAS



03.01.01.003-0 - CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL SUPERIOR NA ATENÇÃO BÁSICA (EXCETO MÉDICO)

03.01.01.004-8 - CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL SUPERIOR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA (EXCETO MÉDICO)

9. REFERENCIAS BIBLIGRÁFICAS

1. Abrams P CL, Khoury S, Wein A. Incontinence 5th International consultation on incontinence. Health Publication Ltd. 2013:361-88.
2. D'Ancona C, Haylen B, Oelke M, Abranches-Monteiro L, Arnold E, Goldman H, et al. The International Continence Society (ICS) report on the terminology for adult male lower urinary tract and pelvic floor symptoms and dysfunction. *Neurourol Urodyn*. 2019;38(2):433-77.
3. Dziekaniak ACM, Rodrigo Dalke; Cesar, Juraci Almeida. Incontinência urinária entre idosos residentes em área rural de município do sul do Brasil / Urinary incontinence among older adults living in the rural area of a municipality in southern Brazil. *Geriatr, Gerontol Aging (Impr)*. 2019;13(1):4-10.
4. Wilson L BJ, Shin GP, Luc KO, Subak LL. Annual direct cost of urinary incontinence. *Obstetrics & Gynecology*. 2001;98(3):398-406.
5. Norton P, Brubaker L. Urinary incontinence in women. *Lancet*. 2006;367(9504):57-67.
6. Tamanini JT, Lebrao ML, Duarte YA, Santos JL, Laurenti R. Analysis of the prevalence of and factors associated with urinary incontinence among elderly people in the Municipality of Sao Paulo, Brazil: SABE Study (Health, Wellbeing and Aging). *Cadernos de saude publica*. 2009;25(8):1756-62.
7. Hunskaar S BK, Clark A, Lapitan MC, Nelson R, Sillen U, Thom D. Epidemiology of urinary (UI) and faecal (FI) incontinence and pelvic organ prolapse (POP). *Incontinence*. 2005;1:255-312.
8. Fleischmann N FA, Blaivas JG, Panagopoulos G. Sphincteric urinary incontinence: relationship of vesical leak point pressure, urethral mobility and severity of incontinence. *The Journal of urology*. 2003;169(3):999-1002.
9. BROWN JS, GRADY D, OUSLANDER JG, HERZOG AR, VARNER RE, POSNER SF. Prevalence of Urinary Incontinence and Associated Risk Factors in Postmenopausal Women. *Obstetrics & Gynecology*. 1999;94(1):66-70.
10. Habib NA, Luck RJ. Results of transurethral resection of the benign prostate. *British Journal of Surgery*. 1983;70(4):218-9.
11. Mettlin CJ MG, Sylvester J, McKee RF, Morrow M, Winchester DP. Results of hospital cancer registry surveys by the American College of Surgeons. *Cancer*. 1997;80(9):1875-81.



12. Rudy DC, Woodside JR, Crawford ED. Urodynamic evaluation of incontinence in patients undergoing modified Campbell radical retropubic prostatectomy: a prospective study. *The Journal of urology*. 1984;132(4):708-12.
13. Ficazzola MA NV. The etiology of post-radical prostatectomy incontinence and correlation of symptoms with urodynamic findings. *The Journal of urology*. 1998;160(4):1317-20.
14. Resnick NM, Yalla SV. Management of urinary incontinence in the elderly. *New England Journal of Medicine*. 1985;313(13):800-5.
15. Abrams P, Klevmark B. Frequency volume charts: an indispensable part of lower urinary tract assessment. *Scandinavian journal of urology and nephrology Supplementum*. 1996;179:47-53.
16. Nambiar AK, Lemack GE, Chapple CR, Burkhard FC, European Association of U. The Role of Urodynamics in the Evaluation of Urinary Incontinence: The European Association of Urology Recommendations in 2016. *Eur Urol*. 2017;71(4):501-3.
17. Zimmern P LH, Nager C, Sirls L, Kraus SR, Kenton K, Wilson T, Sutkin G, Siddiqui N, Vasavada S, Norton P. Pre-operative urodynamics in women with stress urinary incontinence increases physician confidence, but does not improve outcomes. *Neurourology and urodynamics*. 2014;33(3):302-6.
18. JG B. Pathophysiology and differential diagnosis of benign prostatic hypertrophy. *Urology*. 1988;32(Suppl 6):5-11.
19. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn*. 2002;21(2):167-78.
20. Coyne KS, Payne C, Bhattacharyya SK, Revicki DA, Thompson C, Corey R, et al. The impact of urinary urgency and frequency on health-related quality of life in overactive bladder: results from a national community survey. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2004;7(4):455-63.
21. Nitti V, Taneja S. Overactive bladder: achieving a differential diagnosis from other lower urinary tract conditions. *Int J Clin Pract*. 2005;59(7):825-30.
22. Wyndaele JJ. Overactive bladder, differential diagnosis, and clinical utility of fesoterodine. *Int J Gen Med*. 2012;5:943-51.
23. Truzzi JC, Gomes CM, Bezerra CA, Plata IM, Campos J, Garrido GL, et al. Overactive bladder - 18 years - Part I. *Int Braz J Urol*. 2016;42(2):188-98.
24. B H, KE A. Common theme for drugs effective in overactive bladder treatment: inhibition of afferent signaling from the bladder. *International Journal of Urology*. 2013;20(1):21-7.
25. Kennelly MJ, Devoe WB. Overactive bladder: pharmacologic treatments in the neurogenic population. *Reviews in urology*. 2008;10(3):182-91.
26. Leron E, Weintraub AY, Mastrolia SA, Schwarzman P. Overactive Bladder Syndrome: Evaluation and Management. *Curr Urol*. 2018;11(3):117-25.



27. Lukacz ES, Santiago-Lastra Y, Albo ME, Brubaker L. Urinary Incontinence in Women: A Review. *JAMA*. 2017;318(16):1592-604.
28. NICE. Urinary incontinence and pelvic organ prolapse in women overview NICE2019 [Available from: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/urinary-incontinence-and-pelvic-organ-prolapse-in-women>].
29. Gratzke C, Bachmann A, Descazeaud A, Drake MJ, Madersbacher S, Mamoulakis C, et al. EAU Guidelines on the Assessment of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms including Benign Prostatic Obstruction. *Eur Urol*. 2015;67(6):1099-109.
30. NICE. Lower urinary tract symptoms in men: management - Clinical guideline [CG97] 2010 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg97>].
31. Bright E, Drake MJ, Abrams P. Urinary diaries: evidence for the development and validation of diary content, format, and duration. *Neurourol Urodyn*. 2011;30(3):348-52.
32. Nitti V. Clinical testing for overactive bladder. *Can Urol Assoc J*. 2011;5(5 Suppl 2):S137-S8.
33. Rovner E, Kennelly M, Schulte-Baukloh H, Zhou J, Haag-Molkenteller C, Dasgupta P. Urodynamic results and clinical outcomes with intradetrusor injections of onabotulinumtoxinA in a randomized, placebo-controlled dose-finding study in idiopathic overactive bladder. *Neurourol Urodyn*. 2011;30(4):556-62.
34. Rovner ES, Goudelocke CM. Urodynamics in the evaluation of overactive bladder. *Curr Urol Rep*. 2010;11(5):343-7.
35. Al-Hayek S, Abrams P. Cystometry and overactive bladder: The need for provocative testing. *Current Bladder Dysfunction Reports*. 2009;4(4).
36. Panayi DC, Tekkis P, Fernando R, Hendricken C, Khullar V. Ultrasound measurement of bladder wall thickness is associated with the overactive bladder syndrome. *Neurourol Urodyn*. 2010;29(7):1295-8.
37. Rachaneni S MS, Middleton LJ, et al.; on behalf of the Bladder Ultrasound Study (BUS) Collaborative Group. Bladder ultrasonography for diagnosing detrusor overactivity: test accuracy study and economic evaluation. (Health Technology Assessment, No 207). 2016.
38. Yilmaz Z, Voyvoda B, Sirinocak PB. Overactive bladder syndrome and bladder wall thickness in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Int Braz J Urol*. 2018;44(2):330-7.
39. Bono AA BM, Sanz VJ, Esclarín DM, Abad RJ, Salvador OJ. Urinary continence after radical prostatectomy. Prognostic factors and recovery time. *Actas urológicas españolas*. 2001;25(8):544-8.
40. Hunskaar S. A systematic review of overweight and obesity as risk factors and targets for clinical intervention for urinary incontinence in women. *Neurourol Urodyn*. 2008;27(8):749-57.
41. Subak LL, Wing R, West DS, Franklin F, Vittinghoff E, Creasman JM, et al. Weight loss to treat urinary incontinence in overweight and obese women. *N Engl J Med*. 2009;360(5):481-90.



42. Nygaard I, Barber MD, Burgio KL, Kenton K, Meikle S, Schaffer J, et al. Prevalence of symptomatic pelvic floor disorders in US women. *JAMA*. 2008;300(11):1311-6.
43. Burkhard F, ,,, et al. EAU-Guidelines on urinary incontinence in adults 2016 [Available from: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Urinary-Incontinence-2016.pdf>].
44. Gozukara YM, Akalan G, Tok EC, Aytan H, Ertunc D. The improvement in pelvic floor symptoms with weight loss in obese women does not correlate with the changes in pelvic anatomy. *Int Urogynecol J*. 2014;25(9):1219-25.
45. Hannestad YS, Rortveit G, Daltveit AK, Hunskaar S. Are smoking and other lifestyle factors associated with female urinary incontinence? The Norwegian EPINCONT Study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2003;110(3):247-54.
46. Jorgensen S, Hein HO, Gyntelberg F. Heavy lifting at work and risk of genital prolapse and herniated lumbar disc in assistant nurses. *Occupational medicine (Oxford, England)*. 1994;44(1):47-9.
47. Nygaard IE, Thompson FL, Svengalis SL, Albright JP. Urinary incontinence in elite nulliparous athletes. *Obstetrics and gynecology*. 1994;84(2):183-7.
48. Brown WJ, Miller YD. Too wet to exercise? Leaking urine as a barrier to physical activity in women. *Journal of science and medicine in sport*. 2001;4(4):373-8.
49. Burkhard F, et al.,. EAU-Guidelines on urinary incontinence in adults 2016 [Available from: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Urinary-Incontinence-2016.pdf>].
50. Imamura M, Abrams P, Bain C, Buckley B, Cardozo L, Cody J, et al. Systematic review and economic modelling of the effectiveness and cost-effectiveness of non-surgical treatments for women with stress urinary incontinence. *Health Technol Assess*. 2010;14(40):1-188, iii-iv.
51. Shamliyan T, Wyman J, Kane RL. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Nonsurgical Treatments for Urinary Incontinence in Adult Women: Diagnosis and Comparative Effectiveness. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012.
52. Hay-Smith EJ, Herderschee R, Dumoulin C, Herbison GP. Comparisons of approaches to pelvic floor muscle training for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(12):CD009508.
53. Boyle R, Hay-Smith EJ, Cody JD, Morkved S. Pelvic floor muscle training for prevention and treatment of urinary and faecal incontinence in antenatal and postnatal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:CD007471.
54. Haddow G, Watts R, Robertson J. Effectiveness of a pelvic floor muscle exercise program on urinary incontinence following childbirth. *Int J Evid Based Healthc*. 2005;3(5):103-46.
55. Van Kampen M, De Weerd W, Van Poppel H, Feys H, Castell CA, Stragier J, et al. Prediction of urinary continence following radical prostatectomy. *Urologia internationalis*. 1998;60(2):80-4.
56. Campbell SE, Glazener CM, Hunter KF, Cody JD, Moore KN. Conservative management for postprostatectomy urinary incontinence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;1:CD001843.



57. Fitz FF, Resende AP, Stupp L, Sartori MG, Girao MJ, Castro RA. Biofeedback for the treatment of female pelvic floor muscle dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J*. 2012;23(11):1495-516.
58. Bo K. Pelvic floor muscle training in treatment of female stress urinary incontinence, pelvic organ prolapse and sexual dysfunction. *World J Urol*. 2012;30(4):437-43.
59. Burns PA, Pranikoff K, Nochajski TH, Hadley EC, Levy KJ, Ory MG. A comparison of effectiveness of biofeedback and pelvic muscle exercise treatment of stress incontinence in older community-dwelling women. *Journal of gerontology*. 1993;48(4):M167-74.
60. Robinson D, Giarenis I, L. C. The medical management of refractory overactive bladder. *Maturitas*. 2013;74(4):386-90.
61. Giarenis I, Cardozo L. Management of refractory overactive bladder. *Minerva ginecologica*. 2013;65(1):41-52.
62. Gormley EA, Lightner DJ, Burgio KL, Chai TC, Clemens JQ, Culkin DJ, et al. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline. *J Urol*. 2012;188(6 Suppl):2455-63.
63. Syan R, Brucker BM. Guideline of guidelines: urinary incontinence. *BJU Int*. 2016;117(1):20-33.
64. Ouslander JG. Management of overactive bladder. *N Engl J Med*. 2004;350(8):786-99.
65. Burgio KL, Whitehead WE, Engel BT. Urinary incontinence in the elderly. Bladder-sphincter biofeedback and toileting skills training. *Annals of internal medicine*. 1985;103(4):507-15.
66. de Groat WC. A neurologic basis for the overactive bladder. *Urology*. 1997;50(6A Suppl):36-52; discussion 3-6.
67. Burgio KL, Goode PS, Richter HE, Markland AD, Johnson TM, 2nd, Redden DT. Combined behavioral and individualized drug therapy versus individualized drug therapy alone for urge urinary incontinence in women. *J Urol*. 2010;184(2):598-603.
68. Booth J, Hagen S, McClurg D, Norton C, MacInnes C, Collins B, et al. A feasibility study of transcutaneous posterior tibial nerve stimulation for bladder and bowel dysfunction in elderly adults in residential care. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(4):270-4.
69. de Wall LL, Heesakkers JP. Effectiveness of percutaneous tibial nerve stimulation in the treatment of overactive bladder syndrome. *Res Rep Urol*. 2017;9:145-57.
70. Schreiner L, dos Santos TG, Knorst MR, da Silva Filho IG. Randomized trial of transcutaneous tibial nerve stimulation to treat urge urinary incontinence in older women. *Int Urogynecol J*. 2010;21(9):1065-70.
71. Yoong W, Shah P, Dadswell R, Green L. Sustained effectiveness of percutaneous tibial nerve stimulation for overactive bladder syndrome: 2-year follow-up of positive responders. *Int Urogynecol J*. 2013;24(5):795-9.
72. BRASIL. Ministério da Saúde. Relatório nº 467 - Antimuscarínicos (oxibutinina, tolterodina, solifenacina e darifenacina) para o tratamento da Incontinência Urinária de



Urgência. Portaria SCTIE nº 34/2019 - Publicada em 28/06/2019. In: DGITIS, editor. Brasília, DF2019.

73. BRASIL. Ministério da Saúde. Relatório nº 466 - Mirabegrona para o tratamento de incontinência urinária de urgência (IUU). Portaria SCTIE nº 34/2019 - Publicada em 28/06/2019. In: DGITIS, editor. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2019.



ANEXO METODOLÓGICO

A) Metodologia

Com a presença de oito membros do Grupo Elaborador, sendo 5 especialistas e 3 metodologistas, e um representante do Comitê Gestor, uma reunião presencial para definição do escopo do Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) foi conduzida. Todos os componentes do Grupo Elaborador preencheram o formulário de Declaração de Conflitos de Interesse, que foram enviados ao Ministério da Saúde como parte dos resultados.

Inicialmente, a macroestrutura do PCDT foi estabelecida com base na Portaria N° 375, de 10 de novembro de 2009(74), que define o roteiro para elaboração dos PCDTs, definindo-se as seções do documento.

Após essa definição, cada seção foi detalhada e discutida entre o Grupo Elaborador, com o objetivo de identificar as tecnologias que seriam consideradas nas recomendações. Com o arsenal de tecnologias previamente disponíveis no SUS, as novas tecnologias puderam ser identificadas.

Os médicos especialistas do tema do presente PCDT foram, então, orientados a elencar questões de pesquisa, estruturadas de acordo com o acrônimo PICO, para cada nova tecnologia não incorporada no Sistema Único de Saúde ou em casos de quaisquer incertezas clínicas.

Foi estabelecido que as recomendações diagnósticas, de tratamento ou acompanhamento que utilizassem tecnologias previamente disponibilizadas no SUS não teriam questão de pesquisa definidas, por se tratar de prática clínica estabelecida, exceto em casos de incertezas atuais sobre seu uso, casos de desuso ou oportunidades de desinvestimento.

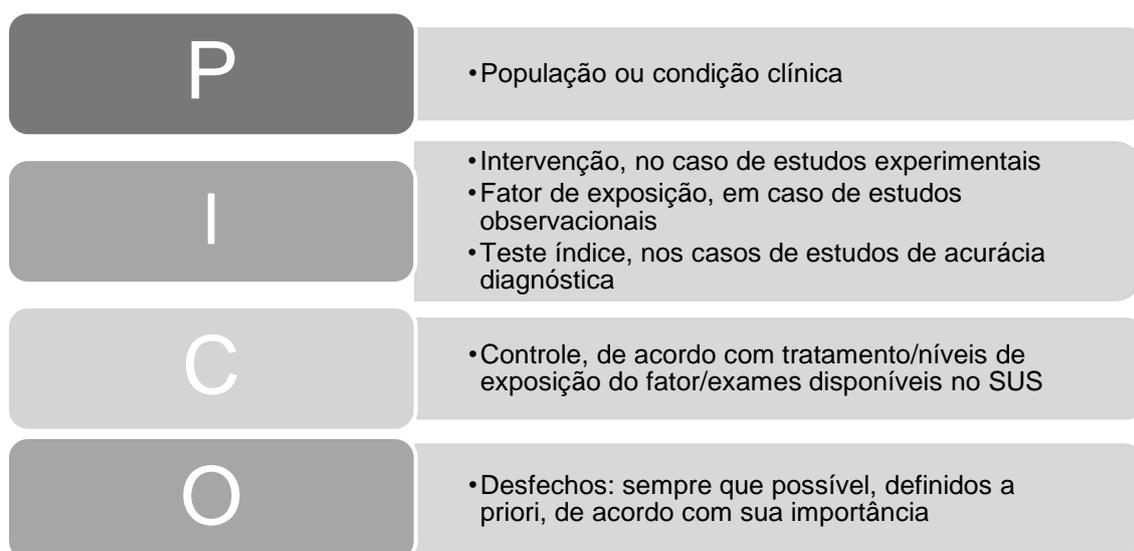


Figura 2– Definição da questão de pesquisa estruturada de acordo com o acrônimo PICO.

Ao final dessa dinâmica, sete questões de pesquisa foram definidas para o presente PCDT (Quadro 1).

Quadro 1 – Questões de pesquisa elencadas pelo Grupo Elaborador do Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica.

Número	Descrição	Seção
1	O uso de tela de polipropileno (sintética) é mais eficaz que abordagem cirúrgica sem tela?	Tratamento
2	Quais são as indicações, eficácia e potenciais complicações da cirurgia de sling masculino?	Tratamento
3	Quais são as indicações, eficácia e potenciais complicações da cirurgia de esfíncter urinário artificial?	Tratamento
4	Qual a eficácia e segurança dos medicamentos antimuscarínicos (oxibutinina, tolterodina, solifenacina e darifenacina) para o tratamento da incontinência urinária de urgência?	Tratamento
5	Qual a eficácia e segurança d Mirabegrona para o tratamento da incontinência urinária de urgência?	Tratamento



Número	Descrição	Seção
6	Quais são as indicações, eficácia e segurança da toxina botulínica A (onabotulinumtoxinA) no tratamento da incontinência urinária de urgência?	Tratamento
7	Quais são as indicações, eficácia e segurança da neuromodulação sacral no tratamento da incontinência urinária de urgência?	Tratamento

Após a avaliação das perguntas pelo Comitê gestor do PCDT de incontinência urinária, foi identificado que a temática poderia ser dividida em dois grandes grupos, tratamento cirúrgico e não cirúrgico. Assim, considerando prioridades e tempo dedicado para a elaboração do documento, foram priorizadas as duas perguntas estruturadas, relativas à avaliação da eficácia e da segurança dos antimuscarínicos e da mirabegrona para o controle da IUU. De acordo com o Comitê gestor do PCDT, as demais tecnologias cirúrgicas poderão ser abordadas em uma nova versão do PCDT ou em outro documento.

As seções foram distribuídas entre os integrantes do grupo elaborador para análise das evidências e redação do texto do PCDT. A seção poderia ou não ter uma ou mais questões de pesquisa elencadas. Na ausência de questão de pesquisa (recomendações pautadas em prática clínica estabelecidas e apenas com tecnologias já disponíveis no SUS), os especialistas foram orientados a referenciar a recomendação com base nos estudos pivotais que consolidaram a prática clínica. Quando a seção continha uma ou mais questões de pesquisa, os relatores, após atuação dos metodologistas (ver descrição a seguir), interpretavam as evidências e redigiam uma primeira versão da recomendação, para ser discutida entre o painel de especialistas na ocasião do consenso.

Coube aos metodologistas do Grupo Elaborador atuarem na elaboração das estratégias e busca nas bases de dados MEDLINE via Pubmed e Embase, para cada questão de pesquisa definida no PCDT. As bases de dados Epistemonikos e Google acadêmico também foram utilizadas para validar os achados das buscas nas bases primárias de dados.

O fluxo de seleção dos artigos foi descritivo, por questão de pesquisa. A seleção das evidências foi realizada por um metodologista e respeitou o conceito da hierarquia das evidências. Dessa forma, na etapa de triagem das referências por meio da leitura do título e resumo, os estudos que potencialmente preenchessem os critérios PICO foram mantidos, independentemente do delineamento do estudo. Havendo ensaios clínicos randomizados,



preconizou-se a utilização de revisões sistemáticas com meta-análise. Havendo mais de uma revisão sistemática com meta-análise, a mais completa, atual e com menor risco de viés foi selecionada. Se a sobreposição dos estudos nas revisões sistemáticas com meta-análise era pequena, mais de uma revisão sistemática com meta-análise foi considerada. Quando a revisão sistemática não tinha meta-análise, preferiu-se considerar os estudos originais, por serem mais completos em relação às descrições das variáveis clínico-demográficas e desfechos de eficácia/segurança. Adicionalmente, checkou-se a identificação de ensaios clínicos randomizados adicionais, para complementar o corpo das evidências, que poderiam não ter sido incluídos nas revisões sistemáticas com meta-análises selecionadas por conta de limitações na estratégia de busca da revisão ou por terem sido publicados após a data de publicação da revisão sistemática considerada. Na ausência de ensaios clínicos randomizados, priorizou-se os estudos comparativos não randomizados e, por fim, as séries de casos. Quando apenas séries de casos foram identificadas e estavam presentes em número significativo, definiu-se um tamanho de amostra mínimo para a inclusão. Mesmo quando ensaios clínicos randomizados eram identificados, mas séries de casos de amostras significantes também fossem encontradas, essas também eram incluídas, principalmente para compor o perfil de segurança da tecnologia. Quando, durante o processo de triagem, era percebida a escassez de evidências, estudos similares, que atuassem como provedores de evidência indireta para a questão de pesquisa, também foram mantidos, para posterior discussão para definir a inclusão ou não ao corpo da evidência. Os estudos excluídos tiveram suas razões de exclusão relatadas, mas não referenciadas, por conta da extensão do documento. O detalhamento desse processo de seleção é descrito por questão de pesquisa correspondente, ao longo do Anexo.

Com o corpo das evidências identificado, procedeu-se a extração dos dados quantitativos dos estudos. A extração dos dados foi feita por um metodologista e revisado por um segundo, em uma única planilha de Excel. As características dos participantes nos estudos foram definidas com base na importância para interpretação dos achados e com o auxílio do especialista relator da questão. As características dos estudos também foram extraídas, bem como os desfechos de importância definidos na questão de pesquisa.

O risco de viés dos estudos foi avaliado de acordo com o delineamento de pesquisa e ferramenta específica. Apenas a conclusão desta avaliação foi reportada. Caso o estudo apresentasse baixo risco de viés, significaria que não havia nenhum comprometimento do domínio avaliado pela respectiva ferramenta. Caso o estudo apresentasse alto risco de viés, os domínios da ferramenta que estavam comprometidos eram explicitados. Desta forma, o risco



de viés de revisões sistemáticas foi avaliado pela ferramenta *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews 2* (AMSTAR-2) (75), os ensaios clínicos randomizados pela ferramenta de risco de viés da Cochrane(76), os estudos observacionais pela ferramenta Newcastle-Ottawa(77) e os estudos de acurácia diagnóstica pelo *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2* (QUADAS-2) (78). Séries de casos que respondiam à questão de pesquisa com o objetivo de se estimar eficácia foram definidas a priori como alto risco de viés.

Após a finalização da extração dos dados, as tabelas foram editadas de modo a auxiliar na interpretação dos achados pelos especialistas. Para a redação da primeira versão da recomendação, essas tabelas foram detalhadas por questão de pesquisa ao longo do Anexo.

B) Questões de Pesquisa

Questão de Pesquisa 4: Qual a eficácia e segurança dos medicamentos antimuscarínicos (oxibutinina, tolterodina, darifenacina e solifenacina) para o tratamento da incontinência urinária de urgência?

1) Estratégia de busca

MEDLINE via Pubmed

(((((("Urinary Bladder, Overactive"[Mesh]) OR Urinary Bladder, Overactive) OR Overactive Bladder) OR Overactive Urinary Bladder) OR Bladder, Overactive)) OR ((((((("Urinary Incontinence, Urge"[Mesh]) OR Urinary Reflex Incontinence) OR Incontinence, Urinary Reflex) OR Urinary Urge Incontinence) OR Urge Incontinence) OR Incontinence, Urge)) OR Urinary Incontinence, Urge))) AND (((("Muscarinic Antagonists"[Mesh] OR Muscarinic Antagonists OR Antagonists, Muscarinic OR Antimuscarinics OR Antimuscarinic Agents OR Agents, Antimuscarinic OR Cholinergic Muscarinic Antagonists OR Antagonists, Cholinergic Muscarinic OR Muscarinic Antagonists, Cholinergic)) OR ("oxybutynin" [Supplementary Concept] OR oxybutynin OR 4-(diethylamino)-2-butynyl-alpha-cyclohexyl-alpha-hydroxybenzeneacetate OR 4-(diethylamino)-2-butynyl-alpha-phenylcyclohexaneglycolate OR Zatur OR Continin OR Cystonorm OR Ditropan OR Dridase OR Cystrin OR Dresplan OR Driptane OR gelnique OR Gen-Oxybutynin OR Novo-Oxybutynin OR Nu-Oxybutyn OR Oxyb AbZ OR Oxybutin Holsten OR Oxybuton OR Oxybutynin AL OR Oxybutynin AZU OR Oxybutynin Heumann OR Oxybutynin Hexal OR oxybutynin hydrochloride OR oxybutynin chloride OR Oxybutynin Stada OR oxybutynin von ct OR Oxybutynin-Puren OR Oxybutynin-ratiopharm OR Oxymedin OR Oxytrol OR PMS-Oxybutynin OR Pollakisu OR Renamel OR Ryol OR Spasmex Oxybutynin OR Spasyt OR Tavor OR Oxybugamma OR Apo-Oxybutynin)) OR ("Tolterodine Tartrate"[Mesh] OR Tolterodine Tartrate OR Tartrate, Tolterodine OR Tolterodine OR Detrol OR Detrol LA OR Urotrol OR



PHA-686464B OR PHA 686464B OR PHA686464B OR Detrusitol OR Unidet)) OR ("Solifenacin Succinate"[Mesh] OR Solifenacin Succinate OR Succinate, Solifenacin OR Quinuclidin-3'-yl-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate monosuccinate OR YM905 OR YM 905 OR 905, YM OR Vesicare OR Solifenacin)) OR ("darifenacin" [Supplementary Concept] OR darifenacin OR darifenacine OR darifenicin OR darifenacin hydrochloride OR Enablex OR UK-88525 OR darifenacin hydrobromide OR Emselex)AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab] NOT (animals [mh] NOT humans [mh]))

Total: 1621 referências

Data do acesso: 04/10/2017

EMBASE

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

Total: 1867 referências

Data do acesso: 04/10/2017

2) Seleção das Evidências

A busca das evidências na base MEDLINE (via PubMed) e Embase resultou em 3488 referências (1621 MEDLINE e 1867 no EMBASE). Destas, 902 foram excluídas por estarem duplicadas. Duas mil quinhentos e oitenta e seis referências foram triadas por meio da leitura



de título e resumos, das quais 82 tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade

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

Desta forma, 70 referências foram excluídas com as seguintes razões: 62 estudos originais já incluídos nas revisões sistemáticas com meta-análise incluídas neste documento; e oito avaliaram preditores de resposta ao tratamento (e não o efeito do tratamento em si).

Ao todo, dez referências foram incluídas (79-88): oito revisões sistemáticas com meta-análises diretas e/ou indiretas (79-86); e dois ensaios clínicos randomizados que não foram incluídos pelas revisões sistemáticas (87, 88).

3) Descrição dos Estudos e seus Resultados

A descrição sumária dos estudos encontra-se nas tabelas a seguir. As características dos estudos incluídos são apresentadas na Tabela 11. As características dos participantes de cada estudo encontram-se na Tabela 12. Os desfechos primários encontram-se na Tabela 13 (número de episódios de incontinência urinária em 24 horas, número de episódios de incontinência urinária de urgência em 24 horas, número de episódios de urgência em 24 horas e número de micções em 24 horas) e os desfechos secundários na Tabela 14 (noctúria, volume urinado por micção e taxa de cura). Os eventos adversos relatados nos estudos são apresentados nas Tabelas 15-18.



Tabela 3– Características dos estudos.

Autor, ano	Desenho do estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da intervenção	Detalhes do Comparador	Risco de viés
Obloza et al. 2017 (79)	Revisão sistemática com meta-análise indireta	Comparar o tratamento de BH com antimuscarínicos versus mirabegron e versus toxina botulínica A	25 ECRs incluídos	Grupo MIRA 50 mg: Mirabegron 50 mg Grupo AntiM: Antimuscarínicos: propiverina, fesoterodina, solifenacina, oxibutinina, trospium Grupo ToxBot: Toxina botulínica A 100 UI injeção intra-detrusor	Grupo PLAC: Placebo	Alto Não reporta extração por pares, não reporta as razões de exclusão de estudos, não descreve os estudos incluídos com detalhes suficientes, não reporta fonte de financiamento dos estudos incluídos, não avaliou viés de publicação
Sebastianelli et al. 2017 (80)	Revisão sistemática com meta-análise (resumo de congresso)	Avaliar a eficácia e segurança do MIRA comparado à TOLT para o tratamento de BH e de sintomas do trato urinário baixo	8 ECRs incluídos, n=10.239 participantes	Grupo MIRA 50 mg: Mirabegron 50 mg Grupo MIRA 100 mg: Mirabegron 100 mg	Grupo TOLT: Tolterodina 4 mg	Alto Resumo de congresso não apresenta informações suficientes para avaliação
Fonseca et al. 2016 (81)	Revisão sistemática com meta-análise. Última atualização em setembro de 2015	Avaliar a evidência existente de ECRs em relação aos desfechos dos tratamentos farmacológicos disponíveis no Brasil, para BH	15 ECRs incluídos	Grupo OXIB: Oxibutinina 5 e 10 mg Grupo TOLT: Tolterodina 1, 2 e 4 mg Grupo SOLI: Solifenacina 5 e 10 mg	Grupo PLAC: Placebo	Incerto Não avaliou risco de viés de publicação, não citou a presença/ausência de conflitos de interesse
Owen et al. 2016 (82)	Revisão sistemática com meta-análise (resumo de congresso). Última atualização em janeiro de 2016	Comparar a eficácia e segurança de intervenções conservativas para hiperatividade do detrusor idiopática e BH, utilizando a meta-análise em rede	Total de 174 ECRs incluídos, n=75.355 participantes, 140 intervenções. Não relata quantos ECRs avaliaram antimuscarínicos	Grupo OXIB: Oxibutinina 5 mg LI 3x/dia Grupo TOLT+neuro: Tolterodina 4 mg LP 1x/dia + neuroestimulação Grupo TOLT+ToxBot: Tolterodina 2 mg LI 2x/dia + toxina botulínica Grupo DARI: Darifenacina 30 mg LP 1x/dia	Grupo PLAC: Placebo	Alto Resumo de congresso não apresenta informações suficientes para avaliação



Autor, ano	Desenho do estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da intervenção	Detalhes do Comparador	Risco de viés
				Grupo SOLI: Solifenacina 20 mg LP 1x/dia		
Reynolds et al. 2015 (83)	Revisão sistemática com meta-análise. Última atualização em março de 2014	Avaliar e evidência disponível nos ECRs sobre desfechos do tratamento farmacológico em mulheres com BH	50 ECRs incluídos, >27.000 mulheres. 13 ECRs com OXIB, 25 com TOLT, 8 com SOLI e 4 com DARI	Grupo OXIB: Oxibutinina (n=2.762) Grupo TOLT: Tolterodina (n=8.857) Grupo SOLI: Solifenacina (n=2.340) Grupo DARI: Darifenacina (n=834)	Grupo PLAC: Placebo (n=5.073)	Alto Não descreveu os estudos incluídos, não avaliou as fontes de heterogeneidade, não conduziu análises de sensibilidade para avaliar o impacto da heterogeneidade nas estimativas, não avaliou viés de publicação
Luo et al. 2012 (84)	Revisão sistemática com meta-análise. Última atualização em janeiro de 2011	Avaliar a eficácia e segurança da SOLI para o tratamento de adultos com BH	13 ECRs incluídos, sendo 9 ECRs com SOLI vs placebo, 6 com SOLI vs TOLT e 4 com SOLI 5 mg vs 10 mg	Grupo SOLI: Solifenacina 2,5 - 10 mg	Grupo PLAC: Placebo Grupo TOLT: Tolterodina 2 - 4 mg Grupo SOLI 10 mg: Solifenacina 10 mg	Incerto Não menciona protocolo pré-definido, não avaliou risco de viés de publicação
Madden et al. 2012 (85)	Revisão sistemática com meta-análise (resumo de congresso). Última atualização em dezembro de 2010	Avaliar a taxa de cura com o uso de antimuscarínicos para o tratamento da IUU	16 ECRs incluídos, 10 avaliaram antimuscarínicos vs placebo	Grupo AntiM: Antimuscarínicos	Placebo	Alto Resumo de congresso não apresenta informações suficientes para avaliação
Odeyemi et al. 2012 (86)	Revisão sistemática com meta-análise (resumo de congresso). Última atualização em outubro de 2011	Obter evidências sobre a SOLI e TROS para dar suporte às decisões de prescrição e formulários	8 ECRs incluídos, 5 compararam SOLI vs placebo e 3 compararam TROS vs placebo	Grupo SOLI: Solifenacina 5 mg ou 10 mg	Grupo PLAC: Placebo Grupo TROS: Trospium 20 mg LI 2x/dia ou Trospium 60 mg LP 1x/dia	Alto Resumo de congresso não apresenta informações suficientes para avaliação
Herschorn et al. 2017 (87)	SYNERGY: ECR multinacional, duplo-	Comparar a eficácia da terapia combinada de SOLI e	Idade >18 anos, com sintomas predominantes de IUU > 3 meses, com	Grupo SOLI+MIRA: Solifenacina 5 mg + mirabegron 25 mg ou 50 mg	Grupo PLAC: Placebo	Alto Não reporta como foi realizada a geração da



Autor, ano	Desenho do estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da intervenção	Detalhes do Comparador	Risco de viés
	cego, controlado por placebo e droga ativa	MIRA versus placebo e monoterapia	média >8 micções/24h, >1 urgência/24h, >3 incontinências no diário de 7 dias	Grupo MIRA: Mirabegron 25 mg ou 50 mg Grupo SOLI: Solifenacina 5 mg		sequência aleatória, não reporta ocultação da alocação
Kuo et al. 2015 (88)	ECR, multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado, ativo-controlado, grupo-paralelo Study 178-CL-045	Analisar a eficácia e segurança MIRA comparado com placebo	Adultos com sintomas de BH por > 3 meses	Grupo MIRA: Mirabegron 50 mg Grupo TOLT: Tolterodina LP 4mg	Grupo PLAC: Placebo	Incerto A análise não foi por intenção de tratar (i.e., não foram analisados todos os participantes que foram randomizados).

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

Tabela 4– Características dos participantes.

Autor, ano	Grupo	Tamanho amostral, n	Idade, média ± DP	Sexo, % feminino	Duração do estudo
Obloza et al. 2017 (79)	NR	NR	NR	NR	NR
Sebastianelli et al. 2017 (80)	Total	10.239	NR	NR	NR
Fonseca et al. 2016 (81)	NR	NR	NR	NR	NR
Owen et al. 2016 (82)	Total	75.355	NR	NR	NR
Reynolds et al. 2015 (83)	Total	>27.000	NR	100%	Mediana: 12 semanas (2 - 52 semanas)
	OXIB	2.762	NR	100%	
	TOLT	8.857	NR	100%	
	SOLI	2.340	NR	100%	
	DARI	834	NR	100%	
Luo et al. 2012 (84)	SOLI vs PLAC	3.311	NR	NR	Variação: 8 - 16 semanas



Autor, ano	Grupo	Tamanho amostral, n	Idade, média ± DP	Sexo, % feminino	Duração do estudo
	SOLI vs TOLT	2.008	NR	NR	
	SOLI 5 mg vs SOLI 10 mg	695	NR	NR	
	Total	7.284	NR	NR	
Madden et al. 2012 (85)	AntiM	5.127	NR	NR	NR
	PLAC	2.157	NR	NR	
Odeyemi et al. 2012 (86)	NR	NR	NR	NR	NR
	Total	3.398	57,4 ± 13,4	77,0%	
	PLAC	429	57,9 ± 13,0	76,2%	
	MIRA 25 mg	423	56,9 ± 13,6	77,3%	
Herschorn et al. 2017 (87)	MIRA 50 mg	422	56,7 ± 13,3	76,5%	18 semanas
	SOLI 5 mg	423	58,2 ± 12,8	78,3%	
	SOLI + MIRA 25 mg	853	57,1 ± 13,9	76,9%	
	SOLI + MIRA 50 mg	848	57,6 ± 13,4	76,8%	
	Total	248	NR	NR	
Kuo et al. 2015 (88)	MIRA	76	59,0 ± 15,1	61,8%	14 semanas
	TOLT	74	56,4 ± 15,8	59,5%	
	PLAC	68	58,4 ± 13,0	61,2%	

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



Tabela 5– Desfechosprimários de eficácia.

Autor, ano	Grupos comparados	Número de episódios de incontinência urinária em 24 horas	Número de episódios de incontinência urinária de urgência em 24 horas	Número de episódios de urgência em 24 horas	Número de micções em 24 horas
Obloza et al. 2017 (79)	MIRA vs SOLI 5 mg	Δ (MIRA) - (SOLI): 0,24 (IC95% - 0,26; 0,75)	NR	Δ (MIRA) - (SOLI): 0,69 (IC95% - 0,44; 0,94), p=0,02	Δ (MIRA) - (SOLI): 0,43 (IC95% - 0,21; 0,65), p<0,001
	MIRA vs SOLI 10 mg	Δ (MIRA) - (SOLI): 0,48 (IC95% 0,26; 0,70)	NR	Δ (MIRA) - (SOLI): 0,99 (IC95% 0,74; 1,24), p<0,001	Δ (MIRA) - (SOLI): 0,80 (IC95% 0,58; 1,02), p<0,001
	MIRA vs TOLT	Δ (MIRA) - (TOLT): -0,05 (IC95% -0,35; 0,24)	NR	Δ (MIRA) - (TOLT): -0,21 (IC95% -0,58; 0,16), p=NS	Δ (MIRA) - (TOLT): 0,10 (IC95% -0,37; 0,57), p=NS
	MIRA vs FESO 4 mg	Δ (MIRA) - (FESO): 0,16 (IC95% -0,33; 0,66)	NR	Δ (MIRA) - (FESO): 0,33 (IC95% -0,27; 0,94), p=NS	Δ (MIRA) - (FESO): 0,01 (IC95% -0,51; 0,54), p=NS
	MIRA vs FESO 8 mg	Δ (MIRA) - (FESO): 0,44 (IC95% -0,26; 1,15)	NR	Δ (MIRA) - (FESO): 0,64 (IC95% 0,04; 1,23), p=NS	Δ (MIRA) - (FESO): 0,34 (IC95% -0,22; 0,92), p=NS
Sebastianelli et al. 2017 (80)	MIRA 50 mg vs TOLT	Δ (MIRA 50 mg) - (TOLT): -0,09 (IC95% -0,35; 0,17), p=0,49, 5 ECRs, I ² : 70%, p=0,009	NR	NR	Δ (MIRA 50 mg) - (TOLT): -0,11 (IC95% -0,26; 0,03), p=0,12, 5 ECRs, I ² : 44%, p=0,13
	MIRA 100 mg vs TOLT	Δ (MIRA 100 mg) - (TOLT): -0,07 (IC95% -0,26; 0,12), p=NS, 3 ECRs, I ² : 36%, p=NS	NR	NR	Δ (MIRA 100 mg) - (TOLT): -0,08 (IC95% -0,27; 0,11), p=0,39, 3 ECRs, I ² : 0%, p=0,74
Fonseca et al. 2016 (81)	OXIB vs TOLT	Δ (OXIB) - (TOLT): 0,15 (IC95% - 0,64; 0,94), p=NS, 3 ECRs, I ² : 73%, p=0,03	Δ (OXIB) - (TOLT): -0,49 (IC95% -1,00; 0,03), p=NS, 2 ECRs, I ² : 0%, p=NS	NR	Δ (OXIB) - (TOLT): 0,00 (IC95% - 0,01; 0,01), p=NS, 4 ECRs, I ² : 18%, p=NS
	TOLT 1 mg vs PLAC	Δ (TOLT 1 mg) - (PLAC): -0,26 (IC95% -1,05; 0,53), p=NS, 2 ECRs, I ² : 0%, p=NS	NR	NR	Δ (TOLT 1 mg) - (PLAC): -0,55 (IC95% -1,08; -0,02), p=0,04, 3 ECRs, I ² : 0%, p=NS
	TOLT 2 mg vs PLAC	Δ (TOLT 2 mg) - (PLAC): -0,45 (IC95% -0,76; -0,14), p=0,005, 6 ECRs, I ² : 0%, p=NS	NR	NR	Δ (TOLT 2 mg) - (PLAC): -0,57 (IC95% -0,82; -0,32), p<0,0001, 7 ECRs, I ² : 0%, p=NS



Autor, ano	Grupos comparados	Número de episódios de incontinência urinária em 24 horas	Número de episódios de incontinência urinária de urgência em 24 horas	Número de episódios de urgência em 24 horas	Número de micções em 24 horas
	TOLT 4 mg vs PLAC	Δ (TOLT 4 mg) - (PLAC): -0,46 (IC95% -0,83; -0,08), p=0,02, 6 ECRs, I2: 0%, p=NS	NR	NR	Δ (TOLT 4 mg) - (PLAC): -0,66 (IC95% -0,85; -0,47), p<0,0001, 6 ECRs, I2: 0%, p=NS
	TOLT 2 mg vs TOLT 1 mg	Δ (TOLT 2 mg) - (TOLT 1 mg): -0,08 (IC95% -0,75; 0,59), p=NS, 2 ECRs, I2: 0%, p=NS	NR	NR	Δ (TOLT 2 mg) - (TOLT 1 mg): 0,04 (IC95% -0,46; 0,54), p=NS, 3 ECRs, I2: 0%, p=NS
	TOLT 4 mg vs TOLT 2 mg	Δ (TOLT 4 mg) - (TOLT 2 mg): -0,11 (IC95% -0,67; 0,45), p=NS, 3 ECRs, I2: 0%, p=NS	NR	NR	Δ (TOLT 4 mg) - (TOLT 2 mg): -0,73 (IC95% -1,64; 0,18), p=NS, 3 ECRs, I2: 86%, p=0,0008
	SOLI vs PLAC	Δ (SOLI) - (PLAC): -0,77 (IC95% -1,09; -0,45), p<0,0001, 2 ECRs, I2: 0%, p=NS	NR	NR	Δ (SOLI) - (PLAC): -0,77 (IC95% -1,09; -0,45), p<0,0001, 2 ECRs, I2: 0%, p=NS
Owen et al. 2016 (82)	OXIB	Δ (final) - (basal): -0,56 (IC95% -0,95; -0,24), p<0,05	NR	NR	Δ (final) - (basal): -0,72 (IC95% -1,06; -0,36), p<0,05
	TOLT+neuro	NR	NR	NR	Δ (final) - (basal): -1,93 (IC95% -2,72; -1,15), p<0,05
Reynolds et al. 2015 (83)	OXIB LI	NR	Δ (basal) - (final): 1,61 (IC95% 0,8; 2,42), p<0,05	NR	Δ (basal) - (final): 2,4 (IC95% 1,46; 3,33), p<0,05
	OXIB LP	NR	Δ (basal) - (final): 0,53 (IC95% 20,34; 1,41), p<0,05	NR	Δ (basal) - (final): 1,72 (IC95% 0,68; 2,75), p<0,05
	TOLT LO	NR	Δ (basal) - (final): 1,59 (IC95% 1,12; 2,06), p<0,05	NR	Δ (basal) - (final): 1,99 (IC95% 1,29; 2,68), p<0,05
	TOLT LP	NR	Δ (basal) - (final): 1,67 (IC95% 1,27; 2,08), p<0,05	NR	Δ (basal) - (final): 2,14 (IC95% 1,63; 2,64), p<0,05
	DARI	NR	Δ (basal) - (final): 1,65 (IC95% 0,6; 2,7), p<0,05	NR	Δ (basal) - (final): 2,18 (IC95% 0,31; 4,05), p<0,05



Autor, ano	Grupos comparados	Número de episódios de incontinência urinária em 24 horas	Número de episódios de incontinência urinária de urgência em 24 horas	Número de episódios de urgência em 24 horas	Número de micções em 24 horas
	SOLI	NR	Δ (basal) - (final): 1,47 (IC95% 0,93; 2,02), p<0,05	NR	Δ (basal) - (final): 2,14 (IC95% 1,41; 2,88), p<0,05
Luo et al. 2012 (84)	SOLI vs PLAC	Δ (SOLI) - (PLAC): -0,51 (IC95% -0,76; -0,26), p<0,0001, 7 ECRs, I ² : 52%, p=NS	Δ (SOLI) - (PLAC): -0,54 (IC95% -0,88; -0,20), p<0,002	Δ (SOLI) - (PLAC): -1,08 (IC95% -1,31; -0,85), p<0,0001, 7 ECRs, I ² : 0%, p=NS	Δ (SOLI) - (PLAC): -1,07 (IC95% -1,39; -0,76), p<0,0001, 7 ECRs, I ² : 57%, p=0,04
	SOLI vs TOLT	Δ (SOLI) - (PLAC): -0,51 (IC95% -0,76; -0,26), p<0,0001, 7 ECRs, L6:Q7: 52%, p=NS	Δ (SOLI) - (TOLT): -0,58 (IC95% -0,64; -0,51), p<0,0001	Δ (SOLI) - (TOLT): -0,37 (IC95% -0,51; -0,23), p<0,0001, 5 ECRs, I ² : 0%, p=NS	Δ (SOLI) - (TOLT): -0,06 (IC95% -0,12; -0,01), p<0,02, 5 ECRs, I ² : 20%, p=NS
	SOLI 5 mg vs SOLI 10 mg	Δ (SOLI 5 mg) - (SOLI 10 mg): 0,17 (IC95% -0,07; 0,41), p=NS, 3 ECRs, I ² : 17%, p=NS	Δ (SOLI 5 mg) - (SOLI 10 mg): 0,38 (IC95% -0,04; -0,80), p=NS	Δ (SOLI 5 mg) - (SOLI 10 mg): -0,09 (IC95% -0,20; 0,11), p=NS, 4 ECRs, I ² : 0%, p=NS	Δ (SOLI 5 mg) - (SOLI 10 mg): 0,29 (IC95% 0,25; 0,34), p<0,0001, 4 ECRs, I ² : 0%, p=NS
Odeyemi et al. 2012 (86)	SOLI 5 mg vs TROS LP	NR	Δ (SOLI 5 mg) - (TROS): -0,78 (IC95% -1,43; -0,42), p<0,05	NR	Δ (SOLI 5 mg) - (TROS): -0,89 (IC95% -1,14; -0,70), p<0,05
	SOLI 5 mg vs TROS LI	NR	Δ (SOLI 5 mg) - (TROS): -1,55 (IC95% -2,17; -1,11), p<0,05	NR	Δ (SOLI 5 mg) - (TROS): -0,93 (IC95% -1,39; -0,62), p<0,05
	SOLI 10 mg vs TROS LP	NR	Δ (SOLI 10 mg) - (TROS): -0,75 (IC95% -1,46; -0,38), p<0,05	NR	Δ (SOLI 10 mg) - (TROS): -1,25 (IC95% -1,66; -0,95), p<0,05
	SOLI 10 mg vs TROS LI	NR	Δ (SOLI 10 mg) - (TROS): -1,50 (IC95% -2,30; -0,98), p<0,05	NR	Δ (SOLI 10 mg) - (TROS): -1,31 (IC95% -2,00; -0,85), p<0,05
Herschorn et al. 2017 (87)	SOLI 5 mg	Δ (final) - (basal): -0,45	NR	NR	Δ (final) - (basal): -0,56
	MIRA 25 mg	Δ (final) - (basal): -0,37	NR	NR	Δ (final) - (basal): -0,36
	MIRA 50 mg	NR	NR	NR	Δ (final) - (basal): -0,39
	SOLI+MIRA 25 mg	Δ (final) - (basal): -0,70	NR	NR	Δ (final) - (basal): -0,85
	SOLI+MIRA 50 mg	Δ (final) - (basal): -0,65	NR	NR	Δ (final) - (basal): -0,95



Autor, ano	Grupos comparados	Número de episódios de incontinência urinária em 24 horas	Número de episódios de incontinência urinária de urgência em 24 horas	Número de episódios de urgência em 24 horas	Número de micções em 24 horas
Kuo et al. 2015 (88)	SOLI+MIRA 25 mg vs MIRA 25 mg	Δ (SOLI+MIRA 25 mg) - (MIRA 25 mg): -0,34 (IC95% -0,58; -0,10), p=0,001	NR	NR	Δ (SOLI+MIRA 25 mg) - (MIRA 25 mg): -0,48 (IC95% -0,76; -0,21), p=0,001
	SOLI+MIRA 50 mg vs MIRA 50 mg	Δ (SOLI+MIRA 50 mg) - (MIRA 50 mg): -0,23 (IC95% -0,47; 0,01), p=NS	NR	NR	Δ (SOLI+MIRA 50 mg) - (MIRA 50 mg): -0,56 (IC95% -0,84; -0,28), p<0,001
	MIRA 50 mg	Basal, média \pm DP: 2.54 \pm 3.00 Fim do estudo: 1.16 \pm 2.51 DM \pm DP: -1.16 \pm 2.51	Basal, média \pm DP: 2.16 \pm 2.42 Fim do estudo: 0.43 \pm 1.09 DM \pm DP: -1.73 \pm 2.71	Basal, média \pm DP: 5.53 \pm 3.98 Fim do estudo: 3.56 \pm 3.78 DM \pm DP: -1.97 \pm 3.49	Basal, média \pm DP: 11.6 \pm 3.09 Fim do estudo: 9.46 \pm 2.79 DM \pm DP: -2.12 \pm 2.91
	TOLT 4 mg	Basal, média \pm DP: 1.58 \pm 1.95 Fim do estudo: 0.78 \pm 1.25 DM \pm DP: -0.79 \pm 2.02	Basal, média \pm DP: 1.61 \pm 2.10 Fim do estudo: 0.63 \pm 1.07 DM \pm DP: -0.63 \pm 1.07	Basal, média \pm DP: 5.93 \pm 4.87 Fim do estudo: 3.97 \pm 4.53 DM \pm DP: -1.96 \pm 4.33	Basal, média \pm DP: 12.3 \pm 3.27 Fim do estudo: 11.4 \pm 3.79 DM \pm DP: -0.98 \pm 3.18
	PLAC	Basal, média \pm DP: 2.61 \pm 2.18 Fim do estudo: 2.03 \pm 3.24 DM \pm DP: -0.58 \pm 2.51	Basal, média \pm DP: 2.67 \pm 2.36 Fim do estudo: 1.65 \pm 2.86 DM \pm DP: -1.02 \pm 2.68	Basal, média \pm DP: 5.49 \pm 4.30 Fim do estudo: 4.00 \pm 4.37 DM \pm DP: -1.49 \pm 4.84	Basal, média \pm DP: 13.2 \pm 5.29 Fim do estudo: 11.9 \pm 4.70 DM \pm DP: -1.28 \pm 3.49
	MIRA 50 mg vs PLAC	Δ (MIRA) - (PLAC): -0.84, p=NS	Δ (MIRA) - (PLAC): -1.15, p=NS	Δ (MIRA) - (PLAC): -0.46, p=NS	Δ (MIRA) - (PLAC): -1.42, p=0,004
TOLT 4 mg vs PLAC	Δ (TOLT) - (PLAC): -0.95, p=NS	Δ (TOLT) - (PLAC): -0.86, p=NS	Δ (TOLT) - (PLAC): -0.25, p=NS	Δ (TOLT) - (PLAC): -0.01, p=NS	

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

Tabela 6 – Desfechos secundários de eficácia.

Autor, ano	Grupos comparados	Noctúria em 24 horas	Volume urinado por micção, mL	Taxa de cura
Obloza et al. 2017 (79)	MIRA vs SOLI 5 mg	NR	Δ (MIRA) - (SOLI): -11,21 (IC95% -17,57; -4,85), p<0,001	NR



Autor, ano	Grupos comparados	Noctúria em 24 horas	Volume urinado por micção, mL	Taxa de cura
	MIRA vs SOLI 10 mg	NR	Δ (MIRA) - (SOLI): -18,94 (IC95% -25,41; -12,48), p<0,001	NR
	MIRA vs TOLT	NR	Δ (MIRA) - (TOLT): -2,34 (IC95% -6,39; 1,69), p=NS	NR
	MIRA vs FESO 4 mg	NR	Δ (MIRA) - (FESO): 4,25 (IC95% -5,71; 14,22), p=NS	NR
	MIRA vs FESO 8 mg	NR	Δ (MIRA) - (FESO): -11,94 (IC95% -21,93; -1,95), p=0,02	NR
Owen et al. 2016 (82)	TOLT+ToxBot	Δ (final) - (basal): -0,43 (IC95% -0,87; 0,03), p=NS	NR	NR
	SOLI vs PLAC	Δ (SOLI) - (PLAC): -0,14 (IC95% -0,25; -0,04), p=0,007	Δ (SOLI) - (PLAC): 28,78 (IC95% 23,70; 33,86), p<0,0001	NR
Luo et al. 2012 (84)	SOLI vs TOLT	Δ (SOLI) - (TOLT): -0,07 (IC95% -0,10; -0,05), p<0,0001	Δ (SOLI) - (TOLT): 10,86 (IC95% 7,38; 14,34), p<0,0001	NR
	SOLI 5 mg vs SOLI 10 mg	Δ (SOLI 5 mg) - (SOLI 10 mg): 0,02 (IC95% -0,17; -0,22), p=NS	Δ (SOLI 5 mg) - (SOLI 10 mg): -10,41 (IC95% -14,19; -6,62), p<0,0001	NR
	AntiM vs PLAC	NR	NR	Sem episódios de incontinência por 3 dias seguidos no diário: OR: 1,82 (IC95% 1,62; 2,03), p<0,0001, 10 ECRs, I2: 51%, p=0,03
Madden et al. 2012 (85)	OXIB LP vs OXIB LI	NR	NR	Sem episódios de incontinência por 3 dias seguidos no diário: OR: 0,92 (IC95% 0,54; 1,56), p=NS, 2 ECRs
	Novos AntiM (SOLI, FESO, TROS) vs antigos AntiM (TOLT, OXIB)	NR	NR	Sem episódios de incontinência por 3 dias seguidos no diário: OR: 1,28 (IC95% 1,12; 1,47), p<0,05, 4 ECRs
Herschorn et al. 2017 (87)	SOLI+MIRA 25 mg vs MIRA 25 mg	NR	Δ (SOLI+MIRA 25 mg) - (MIRA 25 mg): 21,52 (IC95% 15,35; 27,68), p<0,001	NR



Autor, ano	Grupos comparados	Noctúria em 24 horas	Volume urinado por micção, mL	Taxa de cura
	SOLI+MIRA 50 mg vs MIRA 50 mg	NR	Δ (SOLI+MIRA 50 mg) - (MIRA 50 mg): 17,74 (IC95% 11,58; 23,90), p<0,001	NR
	SOLI 5 mg vs PLAC	NR	p<0,05	Sem episódios de incontinência por 3 dias seguidos no diário: OR: 1,34 (IC95% 0,99; 1,79), p=NS Normalização da frequência de micção: OR: 1,87 (IC95% 1,38; 2,54), p<0,001
	MIRA 25 mg vs PLAC	NR	Δ (MIRA 25 mg) - (PLAC): 4,88, p=NS	Sem episódios de incontinência por 3 dias seguidos no diário: OR: 1,17 (IC95% 0,87; 1,57), p=NS Normalização da frequência de micção: OR: 1,66 (IC95% 1,22; 2,25), p=0,001
	MIRA 50 mg vs PLAC	NR	p<0,05	Sem episódios de incontinência por 3 dias seguidos no diário: OR: 1,40 (IC95% 1,04; 1,87), p=0,027 Normalização da frequência de micção: OR: 1,67 (IC95% 1,23; 2,27), p=0,001
	SOLI+MIRA 25 mg vs PLAC	NR	p<0,05	Sem episódios de incontinência por 3 dias seguidos no diário: OR: 1,75 (IC95% 1,36; 2,26), p<0,001 Normalização da frequência de micção: OR: 2,43 (IC95% 1,86; 3,18), p<0,001
	SOLI+MIRA 50 mg vs PLAC	NR	Δ (SOLI+MIRA 50 mg) - (PLAC): 31,29, p<0,001	Sem episódios de incontinência por 3 dias seguidos no diário: OR: 1,87 (IC95% 1,45; 2,42), p<0,001 Normalização da frequência de micção: OR: 2,67 (IC95% 2,04; 3,49), p<0,001
Kuo et al. 2015 (88)	MIRA 50 mg	Basal, média \pm DP: 2.32 \pm 1.38 Fim do estudo: 1.82 \pm 1.12 DM \pm DP: -0.50 \pm 1.14	Basal, média \pm DP: 152 \pm 54.3 Fim do estudo: 173 \pm 69.7 DM \pm DP: 22.17 \pm 47.8	NR
	TOLT 4 mg	Basal, média \pm DP: 2.35 \pm 1.51 Fim do estudo: 1.90 \pm 1.30 DM \pm DP: -0.45 \pm 1.25	Basal, média \pm DP: 148 \pm 60.7 Fim do estudo: 161 \pm 67.0 DM \pm DP: 13.30 \pm 36.9	NR



Autor, ano	Grupos comparados	Noctúria em 24 horas	Volume urinado por micção, mL	Taxa de cura
	PLAC	Basal, média ± DP: 2.66 ± 1.73 Fim do estudo: 2.12 ± 1.47 DM ± DP: -0.55 ± 1.54	Basal, média ± DP: 150 ± 63.4 Fim do estudo: 156 ± 67.5 DM ± DP: 5.54 ± 32.3	NR
	MIRA 50 mg vs PLAC	Δ (MIRA) - (PLAC): - 0.13 (0.18), p=NS	Δ (MIRA) - (PLAC): 16.70 (6.69), p=0,013	NR
	TOLT 4 mg vs PLAC	Δ (TOLT) - (PLAC): - 0.06 (0.18), p=NS	Δ (TOLT) - (PLAC): 7.59 (6.69), p=NS	NR

Legenda: AntiM: antimuscarínicos; CIR: tratamento cirúrgico; DARI: darifenacina; FESO: fesoterodina; MIRA: mirabegron; OXIB: oxibutinina; SOLI: solifenacina; TOLT: tolterodina; TROS: trospium; ToxBot: toxina botulínica; PLAC: placebo; LI: liberação imediata; LP: liberação prolongada; OR: razão de chances (*odds ratio*); ECR: ensaio clínico randomizado; I²: heterogeneidade (*I squared*); Δ: diferença entre grupos; IC95%: intervalo de confiança de 95%; NS: não significativo; NR: não reportado.



Tabela 7 – Eventos adversos do estudo de Fonseca et al. 2016 (81).

Evento adverso, n (%)	Fonseca et al. 2016 (81)						
	OXIB vs. TOLT	TOLT 1 mg vs. PLAC	TOLT 2 mg vs. PLAC	TOLT 4 mg vs. PLAC	TOLT 2 mg vs. TOLT 1 mg	TOLT 4 mg vs. TOLT 2 mg	SOLI vs. PLAC
Constipação	RR: 0,88 (IC95% 0,52; 1,49), p=NS, 2 ECRs, I2: 0%, p=NS	NR	RR: 1,61 (IC95% 1,11; 2,32), p=0,01, 4 ECRs, I2: 0%, p=NS	RR: 1,52 (IC95% 1,11; 2,09), p=0,009, 5 ECRs, I2: 0%, p=NS	NR	NR	RR: 3,06 (IC95% 0,62; 15,17), p=NS, 2 ECRs, I2: 80%, p=0,03
Boca seca	RR: 1,49 (IC95% 1,06; 2,10), p=0,02, 4 ECRs, I2: 84%, p=0,0003	RR: 2,33 (IC95% 1,26; 4,29), p=0,007, 2 ECRs, I2: 0%, p=NS	RR: 3,72 (IC95% 3,05; 4,54), p<0,0001, 7 ECRs, I2: 0%, p=NS	RR: 2,88 (IC95% 2,40; 3,45), p<0,0001, 6 ECRs, I2: 0%, p=NS	RR: 1,69 (IC95% 1,26; 2,28), p=0,0005, 3 ECRs, I2: 0%, p=NS	RR: 0,79 (IC95% 0,68; 0,92), p=0,002, 3 ECRs, I2: 0%, p=NS	RR: 3,73 (IC95% 1,80; 7,72), p=0,0004, 2 ECRs, I2: 64%, p=NS
Descontinuação do tratamento devido a eventos adversos	p=NS	p=NS	p=NS	p=NS	p=NS	p=NS	p=NS

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

Tabela 8 – Eventos adversos do estudo de Reynolds et al. 2015 (83) .

Evento adverso, n (%)	Reynolds et al. 2015(83)								
	PLAC	OXIB LI	OXIB LP	OXIB transdérmico	OXIB gel	TOLT LI	TOLT LP	DARI	SOLI
Eventos cardiovasculares	0 - 0,9% (n=3)	0,2 - 1,2% (n=3)	NR	0,8% (n=1)	NR	0% (n=1)	0 - 5% (n=2)	0,5% (n=1)	0,3% (n=1)
Constipação	0 - 7,6% (n=30)	0 - 52% (n=14)	6,4 - 8,6% (n=5)	3,3 - 5,4% (n=2)	1,3% (n=1)	2,5 - 30% (n=14)	1 - 10,2% (n=14)	18,5 - 44% (n=6)	4,3 - 45% (n=16)
Diarreia	1,2 - 5,4% (n=8)	1 - 5% (n=3)	7,9 - 14% (n=3)	NR	NR	3 - 3,4% (n=2)	1,8 - 6,8% (n=6)	NR	2,1% (n=1)
Tontura ou vertigem	0 - 3,8% (n=10)	0 - 38% (n=10)	3,8 - 11% (n=5)	4% (n=1)	1,5% (n=1)	1,7 - 16,7% (n=5)	1,4 - 2,6% (n=7)	0 - 24% (n=2)	1 - 26% (n=6)
Boca seca	0 - 21% (n=36)	5,9 - 100% (n=20)	14 - 68% (n=9)	2,6 - 9,6% (n=3)	6,9% (n=1)	10 - 56,7% (n=17)	7,3 - 39% (n=19)	20,4 - 77% (n=6)	6,9 - 99% (n=18)
Dispepsia	0 - 5% (n=6)	1,1 - 27% (n=6)	5,3 - 11% (n=3)	NR	NR	1,7 - 9% (n=8)	2,7 - 7% (n=3)	5,2 - 8,7% (n=2)	1,3 - 4,7% (n=4)
Fadiga	0,5 - 2% (n=8)	9 - 15% (n=2)	1,6 - 18% (n=2)	NR	NR	1 - 3,6% (n=2)	2 - 3,8% (n=4)	NR	<1 - 1,3% (n=2)



Evento adverso, n (%)	Reynolds et al. 2015(83)								
	PLAC	OXIB LI	OXIB LP	OXIB transdérmico	OXIB gel	TOLT LI	TOLT LP	DARI	SOLI
Cefaleia	0 - 8% (n=22)	0 - 37% (n=10)	5,6 - 12% (n=6)	NR	1,5% (n=1)	3 - 16,7% (n=11)	1 - 8% (n=14)	3,8 - 38% (n=5)	0,8 - 28% (n=9)
Alteração da micção	0 - 0,9% (n=3)	14 - 29% (n=2)	3,2 - 4% (n=2)	NR	NR	0 - 9% (n=7)	1% (n=1)	NR	2,1 - 5,1% (n=3)
Insônia	<1 - 2,2% (n=3)	2 - 50% (n=2)	0,5 - 1,8% (n=3)	NR	NR	0,5 - 3,3% (n=5)	0,8 - 1,7% (n=3)	36% (n=1)	0,8 - 28% (n=2)
Náusea ou vômito	0 - 11% (n=9)	1,1 - 17% (n=10)	3,2 - 5% (n=3)	4,6% (n=1)	NR	1,6 - 7% (n=6)	0 - 2,7% (n=5)	NR	1 - 5,6% (n=5)
Eventos respiratórios	0 - 14% (n=6)	3 - 13% (n=2)	6% (n=1)	NR	NR	10 - 16% (n=2)	4% (n=1)	0,3 - 5,6% (n=2)	1,8 - 4,6% (n=4)
Sonolência	0 - 2% (n=6)	3 - 40% (n=4)	1 - 4,3% (n=4)	1,6% (n=1)	NR	1,6 - 16,7% (n=5)	0 - 3% (n=4)	NR	0% (n=1)
Infecção do trato urinário	0 - 11% (n=12)	<1 - 18% (n=3)	5,1 - 12% (n=2)	2,4% (n=1)	NR	3 - 19% (n=4)	1 - 4,1% (n=8)	1,1 - 4,8% (n=3)	3,4 - 15% (n=5)
Alterações da visão	0 - 7,7% (n=16)	1,2 - 44% (n=10)	2,2 - 3,3% (n=4)	2,3% (n=1)	NR	0,6 - 13,3% (n=8)	<1 - 6% (n=6)	0 - 33% (n=3)	0 - 33% (n=16)
Qualquer evento adverso	9,3 - 68,3% (n=17)	29,6 - 92% (n=3)	51% (n=1)	NR	56,8% (n=1)	53% (n=1)	9,7 - 74% (n=9)	47,9 - 63,6% (n=2)	20,7 - 72% (n=8)
Descontinuação do tratamento devido a eventos adversos	0 - 6% (n=26)	11,1 - 17% (n=3)	6,2 - 13% (n=4)	10,7% (n=1)	4,9% (n=1)	1,9 - 15% (n=6)	0 - 6,3% (n=10)	3,2 - 10,8% (n=2)	3 - 10,9% (n=10)

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

Tabela 9 – Eventos adversos dos estudos de Luo et al. 2012 (84) e Herschorn et al. 2017 (87).

Evento adverso, n (%)	Luo et al. 2012(84)			Herschorn et al. 2017 (87)					
	SOLI vs. PLAC	SOLI vs. TOLT	SOLI 5 mg vs. SOLI 10 mg	PLAC	SOLI 5 mg	MIRA 25 mg	MIRA 50 mg	SOLI+MIRA 25 mg	SOLI+MIRA 50 mg
Constipação	OR: 2,87 (IC95% 2,10; 3,92), p=0,001	OR: 2,91 (IC95% 1,86; 4,56), p<0,0001	OR: 0,64 (IC95% 0,34; 1,20), p=NS	6 (1,4%)	6 (1,4%)	11 (2,6%)	6 (1,4%)	38 (4,5%)	31 (3,7%)
Boca seca	OR: 5,57 (IC95% 4,24; 7,32), p<0,0001	OR: 1,09 (IC95% 0,89; 1,34), p=NS	OR: 0,45 (IC95% 0,26; 0,76), p=0,003	8 (1,9%)	17 (4,0%)	14 (3,3%)	25 (5,9%)	74 (8,7%)	61 (7,2%)
Alterações da visão	OR: 2,15 (IC95% 1,36; 3,41), p=0,001	OR: 3,19 (IC95% 1,14; 8,95), p=0,03	OR: 0,65 (IC95% 0,43; 1,00), p=NS	3 (0,7%)	1 (0,2%)	0	2 (0,5%)	5 (0,6%)	6 (0,7%)
Infecção Trato urinário	NR	NR	NR	21 (4,9%)	18 (4,3%)	16 (3,8%)	21 (5,0%)	60 (7,0%)	44 (5,2%)



Evento adverso, n (%)	Luo et al. 2012(84)				Herschorn et al. 2017 (87)				
	SOLI vs. PLAC	SOLI vs. TOLT	SOLI 5 mg vs. SOLI 10 mg	PLAC	SOLI 5 mg	MIRA 25 mg	MIRA 50 mg	SOLI+MIRA 25 mg	SOLI+MIRA 50 mg
Retenção urinaria	NR	NR	NR	0	0	0	3 (0,7%)	8 (0,9%)	10 (1,2%)
Retenção urinaria	NR	NR	NR	0	0	0	1 (0,2%)	4 (0,5%)	5 (0,6%)
Retenção urinaria aguda	NR	NR	NR	0	0	0	0	0	1 (0,1%)
Volume urinario residual aumentado	NR	NR	NR	0	0	0	0	3 (0,4%)	3 (0,4%)
urina residual	NR	NR	NR	0	0	0	0	1 (0,1%)	0
Esvaziamento incompleto da bexiga	NR	NR	NR	0	0	0	1 (0,2%)	1 (0,1%)	0
Hipersensibilidade	NR	NR	NR	4 (0,9%)	4 (0,9%)	4 (0,9%)	3 (0,7%)	9 (1,1%)	4 (0,5%)
Glaucoma	NR	NR	NR	0	1 (0,2%)	0	0	1 (0,1%)	1 (0,1%)
Sonolência	NR	NR	NR	11 (2,6%)	11 (2,6%)	15 (3,6%)	12 (2,8%)	29 (3,4%)	13 (1,5%)
Dispepsia	NR	NR	NR	3 (0,7%)	1 (0,2%)	1 (0,2%)	1 (0,2%)	10 (1,2%)	16 (1,9%)
Qualquer evento adverso	NR	SOLI: 10,14% TOLT: 7,74% OR: 1,46 (IC95% 0,81; 2,61), p=NS	SOLI 5 mg: 6,65% SOLI 10 mg: 6,27% OR: 1,07 (IC95% 0,53; 2,15), p=NS	145 (33,8%)	135 (31,9%)	147 (34,8%)	149 (35,2%)	345 (40,4%)	314 (37,0%)
Evento adverso relacionado à droga	NR	NR	NR	45 (10,5%)	37 (8,7%)	52 (12,3%)	63 (14,9%)	157 (18,4%)	150 (17,7%)
Evento adverso grave	NR	NR	NR	8 (1,9%)	6 (1,4%)	5 (1,2%)	3 (0,7%)	12 (1,4%)	19 (2,2%)
Evento adverso grave relacionado à droga	NR	NR	NR	0	1 (0,2%)	1 (0,2%)	0	2 (0,2%)	3 (0,4%)
Descontinuação do tratamento devido a eventos adversos	NR	NR	NR	9 (2,1%)	7 (1,7%)	10 (2,4%)	7 (1,7%)	20 (2,3%)	22 (2,6%)
Descontinuação do tratamento devido a eventos adversos relacionados à droga	NR	NR	NR	7 (1,6%)	4 (0,9%)	6 (1,4%)	5 (1,2%)	17 (2,0%)	19 (2,2%)

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



Tabela 10 – Eventos adversos do estudo de Kuo et al. 2015 (88).

Eventos adversos, n (%)	Kuo et al. 2015(88)		
	MIRA 50mg	TOLT 4mg	PLAC
EAET	36 (42,4%)	40 (49,4%)	33 (42,9%)
EAET Sérios	1 (1,3%)	0	0
EAET relacionados às drogas	20 (23,5%)	24 (29,6%)	19 (24,7%)
EAET sérios relacionados às drogas	0	0	0
Hipertensão	2 (2,4%)	1 (1,2%)	0
EAET- Cardiovasculares	6	9	10
Retenção urinária	0	0	0
Boca seca	3 (3,9%)	6 (7,1%)	7 (8,6%)
Descontinuação devido a EAET	2 (2,4%)	1 (1,2%)	1 (1,3%)
Descontinuação devido a EAET relacionados às drogas	1 (1,2%)	0	1 (1,3%)
Morte devido ao EA	1 (1,3%)	0	0

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



Questão de Pesquisa 5: Qual a eficácia e segurança da Mirabegrona para o tratamento da incontinência urinária de urgência?

1) Estratégia de busca

MEDLINE via Pubmed:

((((((("Urinary Bladder, Overactive"[Mesh]) OR Urinary Bladder, Overactive) OR Overactive Bladder) OR Overactive Urinary Bladder) OR Bladder, Overactive)) OR (((((((("Urinary Incontinence, Urge"[Mesh]) OR Urinary Reflex Incontinence) OR Incontinence, Urinary Reflex) OR Urinary Urge Incontinence) OR Urge Incontinence) OR Incontinence, Urge)) OR Urinary Incontinence, Urge))) AND (((((((("mirabegron"[Supplementary Concept]) OR Betmiga) OR 2- AND (2-aminothiazol-4-yl) AND -4'- AND (2- AND ((2-hydroxy-2-phenylethyl) AND amino) AND ethyl) AND acetanilide) OR Betanis) OR YM 178) OR YM-178)) OR mirabegron) AND Humans[Mesh]

Data: 26/09/2017

Total: 169

EMBASE:

"(mirabegron OR 'mirabegron'/exp OR betmiga OR (ym AND 178) OR 'ym 178' OR betanis) AND ('urge incontinence'/exp OR (urinary AND incontinence, AND urge) OR (urinary AND reflex AND incontinence) OR 'urge incontinence' OR (incontinence, AND urinary AND reflex) OR 'overactive bladder'/exp OR 'overactive bladder' OR (urinary AND bladder, AND overactive) OR (overactive AND urinary AND bladder)) AND [embase]/lim AND [humans]/lim"

Data: 26/09/2017

Total: 675

2) Seleção das evidências

A busca das evidências resultou em 844 referências (169 no MEDLINE e 675 no EMBASE). Destas, 166 foram excluídas por estarem duplicadas. Seiscentos e sessenta e oito referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, das quais noventa e duas referências tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade.

Como critério de inclusão, foram priorizadas revisões sistemáticas com meta-análise de ensaios clínicos randomizados e estudos primários do tipo ensaios clínicos randomizados comparativos. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados que não estavam presentes nas revisões



sistemáticas. Os estudos incluídos em revisões sistemáticas, que realizaram estratificação por população com incontinência foram incluídos, pois as revisões sistemáticas não contemplaram essa população. Somente resumos de congressos de revisões sistemáticas com meta-análise que fornecessem as referências dos estudos incluídos foram considerados.

No total, 70 estudos foram excluídos. Quinze revisões foram excluídas: 1) seis eram revisões narrativas; 2) três não apresentaram meta-análise; 3) uma revisão sistemática de qualquer tipo de estudo; 4) um resumo não contemplava a população de interesse; 5) quatro resumos não apresentaram as referências dos estudos analisados. Em relação aos ensaios clínicos completos ou em formato de resumo, 40 foram excluídos: 1) sete haviam sido incluídos nas revisões sistemáticas; 2) cinco análises combinadas “*pooled*” cujos artigos analisados estavam presentes nas revisões sistemáticas incluídas; 3) três ensaios clínicos eram análises exploratórias de estudos incluídos; 4) um estudo era não comparativo; 5) dois artigos apresentaram dados que não foram passíveis de serem coletados; 6) dois estudos não compreendiam população de interesse; 7) dois estudos analisavam medicamentos que não são registrados no Brasil; 8) um estudo não analisou o objetivo de interesse; 9) 11 resumos pois havia o estudo original disponível; 10) três resumos apresentaram informações insuficientes ou não relevantes; 12) em dois resumos a população não era de interesse; 11) um estudo era experimental série de casos. Quinze estudos observacionais foram excluídos.

No total 22 referências (79, 80, 87-106) foram incluídas: 1) Duas revisões sistemáticas com meta-análises de comparações diretas completas (89, 90); 2) Uma revisão sistemática de comparações diretas apresentada por 2 resumos de congresso (80, 91); 3) Quatro revisões sistemáticas com meta-análise em rede (79, 95-97). 5) Três análises combinadas de ensaios clínicos randomizados, dois ECR originais (92, 93) e o outro ECR em forma de resumo de congresso (94); 6) Oito ensaios clínicos randomizados de 11 referências (87, 88, 98-106). Dentre esses, um foi apresentado apenas em formato de resumo de congresso (87).

3) Descrição dos estudos e seus resultados

Os estudos incluídos serão apresentados de acordo com o grupo de comparações. Primeiramente serão descritas as características dos estudos, seguidas das características dos participantes, dos desfechos de eficácia e, por fim, dos desfechos de segurança. A descrição sumária dos estudos que abordaram as comparações Mirabegrona versus placebo ou onabotulinumtoxinA ou antimuscarínicos encontram-se nas Tabelas 19-7. Os estudos que analisaram essas comparações estratificadas por sexo encontram-se nas Tabelas 8-11. As comparações do Mirabegrona e Solifenacina em monoterapia ou em combinação versus Placebo, Mirabegrona ou Solifenacina estão apresentados nas Tabelas 12-17.



3.1 Mirabegrona versus Placebo ou OnabotulinumtoxinA ou Antimuscarínicos

Tabela 11 – Características dos estudos que compararam Mirabegrona versus Placebo ou ou onabotulinumtoxinA ou antimuscarínicos.

Autor	Desenho do estudo	Objetivo	População	Número de estudos e/ou participantes incluídos	Detalhes da Intervenção	Detalhes do Controle	Risco de Viés
Wu et al. 2014(89)	Revisão sistemática com meta-análise de ECR (última atualização julho de 2013)	Avaliar a eficácia e segurança do MIRA para BH	Diagnóstico de BH; FMM ≥ 8 vezes em 24h; EPU ≥ 3 com ou sem IU.	6 ECR MIRA vs. Placebo: 5 ECR MIRA vs. TOL: 4 ECR	MIRA	Placebo ou TOL	Alto Risco de Viés Não foi realizada busca na literatura cinzenta. A lista de excluídos não foi fornecida. Não foi analisado o impacto dos estudos primários de acordo com a qualidade da evidência na meta-análise. Viés de publicação não foi analisado. Qualidade dos estudos primários: moderada a alta
Cui et al. 2013(90)	Revisão sistemática com meta-análise de ECR de fase III (última atualização outubro de 2013)	Avaliar a eficácia e segurança do MIRA para BH	Pacientes com BH	4 ECR de fase III; 3524 participantes	MIRA 50 mg oral	Placebo	Alto Risco de Viés Não foi reportado se a seleção dos artigos e a extração dos dados foi feita por uma dupla de revisores. A lista de excluídos não foi fornecida; não foi realizada busca na literatura cinzenta (estudos não publicados).
Drake et al. 2017(95)	Revisão sistemática com meta-análise em rede de ECR (última atualização julho de 2013)	Comparar a eficácia do Botox, MIRA e anticolinérgicos em adultos com BH idiopática	Adultos com BH idiopática com ou sem IU; hiperatividade do detrusor refratário; IU idiopática ou não neurogênica e IU predominante de urgência	56 ECR 10 analisaram Botox 10 analisaram MIRA Obs: foram utilizados dados somente que analisaram o MIRA	MIRA 25 e 50mg MIRA 25 e 50mg	Placebo Botox	Risco de viés incerto Comparações indiretas; estratégia de busca não foi totalmente adequada pois utilizou estratégias de busca previamente publicadas. Limitação de idioma. De acordo com ROB, 22 estudos apresentaram alto risco de viés; 26 apresentaram algum risco e 8 estudos o risco de viés não está claro.
Obloza et al. 2017(79)	Revisão sistemática com meta-análise em rede de ECR (última atualização NR)	Comparar a efetividade de terapias para BH usando modelo de comparação indireta de Bucher	Adultos diagnosticados com sintomas de BH idiopática (sintomas por > 3 meses; FMM ≥ 8 vezes em 24h; EPU ≥ 3.	25 ECR	Anticolinérgicos orais/transdérmicos BOTOX	MIRA	Alto risco de viés Comparações indiretas; os detalhes dos artigos incluídos e a lista de artigos excluídos não foram fornecidos. A heterogeneidade entre os estudos não foi avaliada. Risco de viés dos artigos incluídos foi considerado baixo.



Autor	Desenho do estudo	Objetivo	População	Número de estudos e/ou participantes incluídos	Detalhes da Intervenção	Detalhes do Controle	Risco de Viés
Freemantle et al. 2016(97)	Revisão sistemática com meta-análise em rede de ECR (última atualização agosto de 2013)	Avaliar a eficácia clínica de doses de BOTOX de 100U comparado com MIRA 25 ou 100mg em adultos com BH via comparação indireta	Adultos com BH idiopática com ou sem IU; hiperatividade do detrusor refratário; IU urgência idiopática ou não neurogênica	19 ECR 11 analisaram BOTOX 8 analisaram MIRA	BOTOX	MIRA 25 ou 50 mg	Alto risco de viés Comparações indiretas; estratégia de busca não foi totalmente adequada pois utilizou estratégias de busca previamente publicadas. Limitação de idioma. Não utilizou uma ferramenta adequada para avaliação do risco de viés. Pode ter viés de publicação
Maman et al. 2014(96)	Revisão sistemática com meta-análise em rede de ECR (última atualização agosto de 2013)	Analisar a eficácia e tolerabilidade do MIRA 50 mg versus antimuscarínicos	Adultos com diagnóstico de BH. Hiperatividade do detrusor. Urgência urinária	44 ECR, 27309 participantes	MIRA 50 mg ou antimuscarínicos	Antimuscarínicos placebo	Alto risco de viés Comparações indiretas; não foi reportado a análise da heterogeneidade entre os estudos; A maioria dos artigos incluídos apresentaram alto risco de viés
Salvi et al. 2017; Sebastianelli et al. 2017 (80, 91)	2 resumos de congresso: revisão sistemática com meta-análise de ECR	Analisar a eficácia, segurança e tolerabilidade do MIRA 50 mg, MIRA 100mg e TOL	BH e sintomas do trato urinário inferior armazenamento	8 ECR, 10239 participantes	MIRA 50 mg MIRA 100mg TOL 4mg	Placebo TOL 4mg MIRA 100mg	Alto risco de viés Resumo de congresso não contém todas as informações relevantes para julgamento
Chapple et al. 2015(92) (análise exploratória)	Observacional: análise exploratória de 3 ECR	Conduzir uma análise post hoc para determinar o efeito do MIRA 50 mg versus placebo nos desfechos miccionais em subgrupos de população incontinente na linha de base	Pacientes com BH que receberam ≥ 1 doses; ≥ 1 EIU Estratificados por: 1. PIU (≥ 1 EIU na linha de base) 2. PIU ≥ 2 : ≥ 2 EIU na linha de base 3. PIU ≥ 4 : $4 \geq$ EIU na linha de base	MIRA: 862 Placebo: 878	MIRA	Placebo	Alto risco de viés Combinação de ECR, perda do efeito da randomização; não há análises da heterogeneidade; não forneceu as características basais estratificados pelos subgrupos analisados
Yamaguchi et al. 2015(98)	ECR, multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado, grupo-paralelo, NCT00527033	Analisar a eficácia e segurança MIRA comparado com placebo e avaliar a dose-reposta do MIRA	Adultos com sintomas de BH por ≥ 24 semanas; FMM ≥ 8 vezes em 24h; EPU ≥ 1 e/ou episódios de IUU $\geq 1/24$ H	Total: 842 randomizados PR MIRA 25 mg: 211 MIRA 50 mg: 208 MIRA 100 mg: 209 Placebo: 214	MIRA 25 mg MIRA 50 mg MIRA 100 mg	Placebo	Alto risco de viés Não foi descrito o método de randomização e sigilo de alocação. Não houve cegamento dos avaliadores dos desfechos.



Autor	Desenho do estudo	Objetivo	População	Número de estudos e/ou participantes incluídos	Detalhes da Intervenção	Detalhes do Controle	Risco de Viés
Kuo et al. 2015(88)	ECR, multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado, ativo-controlado, grupo-paralelo Study 178-CL-045	Analisar a eficácia e segurança MIRA comparado com placebo	Adultos com sintomas de BH por > 3 meses	Total: 248 randomizados e 218 analisado PR/PTA MIRA 50 mg: 85/76 TOL 4 mg: 82/74 Placebo: 81/68	MIRA 50 mg TOL LP 4mg	Placebo	Risco de viés incerto A análise não foi por intenção de tratar (i.e., não foram analisados todos os pacientes que foram randomizados).
Khullar et al. 2015; Khullar et al. 2013(99, 100)	ECR, multinacional, multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado, grupo-paralelo fase III SCORPIO	Analisar a eficácia, segurança, tolerabilidade e desfechos relatados pelos pacientes com BH	Adultos com sintomas de BH por ≥3 meses; FMM≥8 vezes em 24h; EPU≥3 episódios com ou sem IU	Total: 1987 randomizados e 1906 analisados PR/ PTA/ PIU MIRA 100 mg: 498/478/281 MIRA 50 mg: 497/473/293 TOL 4 mg: 495/475/300 Placebo: 497/480/291	MIRA 100 mg MIRA 50 mg TOL LP 4 mg	Placebo	Risco de viés incerto A análise não foi por intenção de tratar (i.e., não foram analisados todos os pacientes que foram randomizados).
Herschorn et al. 2013(101)	ECR, multinacional, multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado, grupo-paralelo fase III	Analisar a eficácia e tolerabilidade do MIRA 25 e 50 mg uma vez ao dia versus placebo	Adultos com sintomas de BH por ≥3 meses; FMM≥8 vezes em 24h; EPU≥3 episódios com ou sem IU	Total: 1315 foram randomizados PR/ PTA /PIU MIRA 50 mg: 440/426/257 MIRA 25 mg: 432/410/254 Placebo:433/ NR/ NR	MIRA 50 mg MIRA 25 mg	Placebo	Alto risco de viés Não foi descrito o método de randomização e sigilo de alocação. Não houve cegamento dos avaliadores dos desfechos. A análise não foi por intenção de tratar (i.e., não foi analisado todos os pacientes que foram randomizados). Desfechos incompletos (perdas significativas). Não forneceu os resultados do placebo.

MIRA: mirabegrona; TOL: tolterodina; LP: liberação prolongada; ECR: ensaio clínico randomizado; BH: bexiga hiperativa; FMM: frequência média de micção; EPU: episódio de urgência; IU: incontinência urinária; IUU: incontinência urinária de urgência; PR: população que foi inicialmente randomizada; PTA: população total analisada; PIU: população com incontinência urinária.



Tabela 12 – Características dos participantes dos estudos que compararam Mirabegrona versus Placebo ou ou onabotulinumtoxinA ou antimuscarínicos.

Autor, ano	Intervenção, PTA (n)	Controle, PTA (n)	Idade Intervenção Média (DP):	Idade Controle Média (DP):	n (%) sexo masculino Intervenção	n (%) sexo masculino Controle	Variáveis clínicas e bioquímicas relevantes Intervenção	Variáveis clínicas e bioquímicas relevantes Controle	Período de estudo
Revisões Sistemáticas com Meta-análises de comparações diretas									
Wu et al. 2014(89)	NA	NA	NR	NR	NR	NR	NR	NR	12 semanas
Cui et al. 2013(90)	NA	NA	NR	NR	NR	NR	NR	NR	12 semanas
Revisões Sistemáticas com Meta-análises de comparações indiretas									
Drake et al. 2017(95)	NA	NA	NR	NR	NR	NR	Número médio de 3.2 EIU por dia Número médio de 7.6 episódios de urgência por dia Número médio de 11.7 episódios de micções por dia		12 semanas
Obloza et al. 2017(79)	NA	NA	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Freemantle et al. 2016(97)	NA	NA	NR	NR	Min-max.:55.4-100%	Min-max.:68.7-89.3%	Número médio de 3.48 EIU por dia Número médio de 6.32 episódios de urgência por dia		12 semanas (min-max.: 2-24 semanas)
Maman et al. 2014(96)	NA	NA	NR	NR	NR	NR	NR	NR	12 semanas (min-max.: 4-16 semanas)
Ensaio Clínico Randomizados									
Salvi et al. 2017; Sebastianelli et al. 2017 (80, 91)	NA	NA	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Chapple et al. 2015(92)	MIRA (PIU: 862; PIU≥ 2: 449; PIU≥ 4: 198)	Placebo (PIU: 878; PIU≥ 2: 457; PIU≥ 4: 194)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	12 semanas
Yamaguchi et al. 2015(98)	MIRA 25 mg (211)	Placebo (214)	54.9 (13.59)	55.7 (12.89)	41 (19.6)	42 (19.9)	População BH IUU, n (%) 125 (59.8)	População BH IUU, n (%) 126 (59.7)	14 semanas: 2 semanas de período de eliminação e 12 semanas de tratamento



Autor, ano	Intervenção, PTA (n)	Controle, PTA (n)	Idade Intervenção Média (DP):	Idade Controle Média (DP):	n (%) sexo masculino Intervenção	n (%) sexo masculino Controle	Variáveis clínicas e bioquímicas relevantes Intervenção	Variáveis clínicas e bioquímicas relevantes Controle	Período de estudo
	MIRA 50mg (208)		56.2 (13.59)		31 (14.9)		População BH IUU, n (%) 115 (55.3)		
	MIRA 100 mg (209)		56.9 (13.29)		35 (16.9)		População BH IUU, n (%) 127 (61.4)		
Kuo et al. 2015(88)	MIRA 50mg (76)	Placebo (68)	59.0 (15.1)	58.4 (13.0)	29 (38.2)	26 (38.2)	População BH IUU, n (%) 40 (52.6)	População BH IUU, n (%) 38 (55.9)	14 semanas: 2 semanas de período de eliminação e 12 semanas de tratamento
	TOL 4mg (74)		56.4 (15.8)		30 (40.5)		42 (56.8)		
Khullar et al. 2015; Khullar et al. 2013 (99, 100) SCORPIO	MIRA 100 mg (496)	Placebo (494)	59.1 (12.36)	59.2 (12.30)	141 (28.4)	138 (27.9)	População BH IUU, n (%) PTA: 179 (37.4) PIUU: 140 (49.8)	População BH IUU, n (%) PTA: 201 (41.9) PIUU: 156 (53.6)	14 semanas: 2 semanas de período de eliminação e 12 semanas de tratamento
	MIRA 50 mg (493)		59.1 (12.36)		136 (27.6)		PTA: 192 (40.6) PIUU: 143 (48.8)		
	TOL 4 mg (495)		59.1 (12.89)		134 (27.1)		PTA: 184 (38.7) PIUU: 142 (47.3)		
Herschorn et al. 2013(101)	MIRA 50 mg (440)	Placebo (433)	60.3 (12.22)	58.2 (13.73)	137 (31.1)	132 (30.5)	Disponível na planilha dos desfechos de eficácia		14 semanas: 2 semanas de período de eliminação e 12 semanas de tratamento
	MIRA 25 mg (432)		58.5 (12.85)		139 (32.2)				

MIRA: mirabegrona; SOLI: solifenacina; TOL: tolterodina; ECR: ensaio clínico randomizado; BH: bexiga hiperativa; IU: incontinência urinária; IUU: incontinência urinária de urgência; PTA: população total analisada; PIU: população com incontinência urinária, PIUU: população com incontinência urinária de urgência.



Tabela 13 – Desfechos de eficácia dos estudos que compararam Mirabegrona versus Placebo ou ou onabotulinumtoxinA ou antimuscarínicos.

Autor, ano	Grupos	EIU em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p	Número médio de micções em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p	Episódios de urgência em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p	Episódios de IUU em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p
Revisões Sistemáticas com Meta-análises de comparações diretas									
Wu et al. 2014(89) RS com meta-análise de ECR	MIRA total vs. Placebo	DM: -0.54 (IC 95%: -0.63, -0.45); I2: 0% (p:0.44); 5 ECR; n MIRA: 2215; n placebo: 2713	< 0.00001	DM: -0.55 (IC 95%: -0.63, -0.47); I2: 19% (p:0.27); 5 ECR; n MIRA: 3229; n placebo:3294	< 0.00001	NR	NR	NR	NR
	MIRA 25mg vs. Placebo	DM: -0.66 (IC 95%: -0.91, -0.40); I2: 61% (p:0.11); 2 ECR; n MIRA: 353; n placebo: 539	< 0.00001	DM: -0.44 (IC 95%: -0.58, -0.31); I2: 0% (p:0.88); 2 ECR; n MIRA: 577; n placebo:599	< 0.00001	NR	NR	NR	NR
	MIRA 50 mg vs. Placebo	DM: -0.53 (IC 95%: -0.66, -0.40); I2: 0% (p:0.40); 4 ECR; n MIRA: 1100; n placebo: 1283	< 0.00001	DM: -0.59 (IC 95%: -0.73, -0.45); I2: 0% (p:0.75); 4 ECR; n MIRA: 1508; n placebo:1532	< 0.00001	NR	NR	NR	NR
	MIRA 100 mg vs. Placebo	DM: -0.51 (IC 95%: -0.67, -0.36); I2: 0% (p:0.47); 4 ECR; n MIRA: 762; n placebo: 891	< 0.00001	DM: -0.65 (IC 95%: -0.81, -0.49); I2: 49% (p:0.12); 4 ECR; n MIRA: 1144; n placebo:1163	< 0.00001	NR	NR	NR	NR
	MIRA total vs. TOL 4mg	DM: -0.25 (IC 95%: -0.43, -0.06); I2: 97% (p< 0.00001); 4 ECR; n MIRA: 2321; n TOL: 2329	0.009	DM: -0.17 (IC 95%: -0.35, 0.01); I2: 85% (p<0.00001); 4 ECR; n MIRA: 2942; n TOL:2765	0.07	NR	NR	NR	NR
	MIRA 50 mg vs. TOL 4 mg	DM: -0.23 (IC 95%: -0.50, 0.03); I2: 99% (p< 0.00001); 3 ECR; n MIRA: 1190; n TOL: 1144	0.09	DM: -0.07 (IC 95%: -0.37, 0.23); I2: 80% (p: 0.006); 3 ECR; n MIRA: 1429; n TOL:1351	0.63	NR	NR	NR	NR



Autor, ano	Grupos	EIU em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p	Número médio de micções em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p	Episódios de urgência em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p	Episódios de IUU em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p
	MIRA 100 mg vs. TOL 4 mg	DM: -0.23 (IC 95%: -0.34, -0.12); I2: 0% (p:0.87); 4 ECR; n MIRA: 1131; n TOL: 1185	< 0.00001	DM: -0.23 (IC 95%: -0.40, -0.06); I2: 41% (p: 0.16); 4 ECR; n MIRA: 1513; n TOL:1414	0.008	NR	NR	NR	NR
Cui et al. 2013 (90)	MIRA 50 mg vs. Placebo	DM: -0.44 (IC 95%: -0.59, -0.29); I2: 0% (p:0.90); 4 ECR; n MIRA: 1242; n placebo: 1259	< 0.00001	DM: -0.62 (IC 95%: -0.80, -0.45); I2: 0% (p:0.56); 4 ECR; n MIRA: 1704; n placebo: 1709	< 0.00001	DM: -0.60 (IC 95%: -0.85, -0.36); I2: 0% (p:0.68); 3 ECR; n MIRA: 1274; n placebo: 1293	< 0.00001	NR	NR
Revisões Sistemáticas com Meta-análises de comparações indiretas									
Drake et al. 2017(95)	MIRA 50 mg vs. Placebo*	DM: -0.58 (IC 95%: -0.73, -0.42), favorece MIRA	<0.05	DM: -0.65 (IC 95%: -0.78, -0.52), favorece MIRA	<0.05	DM: -0.75 (IC 95%: -1.00, -0.51), favorece MIRA	<0.05	NR	NR
	MIRA 25 mg vs. Placebo*	DM: -0.53 (IC 95%: -0.69, -0.32), favorece MIRA	<0.05	DM: -0.57 (IC 95%: -0.73, -0.37), favorece MIRA	<0.05	DM: -0.58 (IC 95%: -0.86, -0.28), favorece MIRA	<0.05	NR	NR
	MIRA 50 mg vs. BOTOX	DM: 0.97 (IC 95%: 0.47, 1.49), Favorece BOTOX	<0.05	DM: 0.72 (IC 95%: 0.36, 1.08), Favorece BOTOX	<0.05	DM: 1.26 (IC 95%: 0.67, 1.84), Favorece BOTOX	<0.05	NR	NR
	MIRA 25 mg vs. BOTOX	DM: 1.03 (IC 95%: 0.51, 1.56), favorece BOTOX	<0.05	DM: 0.81 (IC 95%: 0.43, 1.18), Favorece BOTOX	<0.05	DM: 1.44 (IC 95%: 0.83, 2.04), Favorece BOTOX	<0.05	NR	NR
Obloza et al. 2017(79)	MIRA 50 mg vs. FESO 4 mg *	DM: 0.168 (IC 95%: -0.33, 0.69)	0.7	DM: 0.017 (IC 95%: -0.51, 0.54)	0.96	DM: 0.33 (IC 95%: -0.27, 0.94)	0.52	NR	NR
	MIRA 50 mg vs. FESO 8 mg *	DM: 0.443 (IC 95%: -0.26, 1.15)	0.34	DM: 0.347 (IC 95%: -0.22, 0.92)	0.45	DM: 0.64 (IC 95%: 0.04, 1.23)	0.1	NR	NR
	MIRA 50 mg vs. Propiverina *	DM: 0.098 (IC 95%: -0.25, 0.45)	0.73	DM: -0.029 (IC 95%: -0.5, 0.43)	0.91	DM: 0.24 (IC 95%: -0.34, 0.83)	0.51	NR	NR
	MIRA 50 mg vs. TOL 4 mg *	DM: -0.051 (IC 95%: -0.35, 0.24)	0.85	DM: 0.102 (IC 95%: -0.37, 0.57)	0.9	DM: -0.21 (IC 95%: -0.58, 0.16)	0.45	NR	NR
	MIRA50 mg vs. SOLI 5 mg *	DM: 0.246 (IC 95%: -0.26, 0.75)	0.13	DM: 0.435 (IC 95%: 0.21, 0.65), favorece a SOLI	0.0001	DM: 0.69 (IC 95%: 0.94, 0.44), favorece a solifenacina	0.02	NR	NR



Autor, ano	Grupos	EIU em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p	Número médio de micções em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p	Episódios de urgência em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p	Episódios de IUU em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p
Freemantle et al. 2016(97)	MIRA50 mg vs. SOLI 10 mg *	DM: 0.48 (IC 95%: 0.26, 0.7), favorece a SOLI	0.04	DM: 0.802 (IC 95%: 0.58, 1.02), favorece a SOLI	0.00003	DM: 0.99 (IC 95%: 0.74, 1.24), favorece a SOLI	0.00007	NR	NR
	MIRA50 mg vs. Trospium*	DM: 0.263 (IC 95%: -0.06, 0.58)	0.18	DM: 0.138 (IC 95%: -0.07, 0.34)	0.9	DM: -0.46 (IC 95%: -0.7, -0.21), favorece MIRA	0.003	NR	NR
	MIRA50 mg vs. Oxibutinina *	DM: 0.109 (IC 95%: -0.01, 0.38)	0.7	DM: 0.099 (IC 95%: -0.28, 0.42)	0.7	NR	NR	NR	NR
	MIRA50 mg vs. BOTOX*	Pacientes previamente tratados DM: 0.95 (IC 95%: 0.39, 1.52)	NS	Pacientes previamente tratados DM: 0.73 (IC 95%: 0.37, 1.09)	NS	NR	NR	NR	NR
	BOTOX vs. Placebo	DM não ajustado: -1.85 (IC 95%: -2.25, -1.45); I2: 0%; 2 ECR; n MIRA: 557; n placebo: 548	<0.05	DM não ajustado: -1.47 (IC 95%: -1.86, -1.10); I2: 47.7%; 2 ECR; n MIRA: 557; n placebo: 548	<0.05	DM não ajustado: -2.06 (IC 95%: -2.59, -1.55); I2: 4.6%; 3 ECR; n MIRA: 579; n placebo: 577	<0.05	NR	NR
		DM ajustado▲: -1.35 (IC 95%: -1.79, -0.90)	<0.05			DM ajustado▲: -1.93 (IC 95%: -2.48, -1.38)	<0.05		
	MIRA 50 mg vs. Placebo	DM não ajustado: -0.44 (IC 95%: -0.59, -0.28); I2: 0%; 6 ECR; n MIRA: 1495; n placebo: 1504	<0.05	DM não ajustado: -0.66 (IC 95%: -0.82, -0.48); I2: 0%; 6 ECR; n MIRA: 2080; n placebo: 2085	<0.05	DM não ajustado: -0.58 (IC 95%: -0.80, -0.36); I2: 0%; 3 ECR; n MIRA: 785; n placebo: 785	<0.05	NR	NR
		DM ajustado▲: -0.65 (IC 95%: -0.89, -0.41)	<0.05			DM ajustado▲: -0.61 (IC 95%: -0.92, -0.29)	<0.05		
	MIRA 25 mg vs. Placebo	DM não ajustado: -0.53 (IC 95%: -0.78, -0.29); I2: 0%; 3 ECR; n MIRA: 487; n placebo: 508	<0.05	DM não ajustado: -0.58 (IC 95%: -0.82, -0.33); I2: 0%; 3 ECR; n MIRA: 786; n placebo: 792	<0.05	DM não ajustado: -0.43 (IC 95%: -0.74, -0.11); I2: 0%; 6 ECR; n MIRA: 2075; n placebo: 2084 791	<0.05	NR	NR
		DM ajustado▲: -0.73 (IC 95%: -1.07, -0.41)	<0.05			DM ajustado▲: -0.44 (IC 95%: -0.81, -0.10)	<0.05		



Autor, ano	Grupos	EIU em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p	Número médio de micções em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p	Episódios de urgência em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p	Episódios de IUU em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p	
Maman et al. 2014(96)	BOTOX vs. MIRA 50 mg	DM não ajustado: -1.41 (IC 95%: -1.84, -0.98); I2: NA; 8 ECR; n total: 4591	<0.05	DM não ajustado: -0.81 (IC 95%: -1.24, -0.40); I2: NA; 8 ECR; n total: 6056, favorece Botox	<0.05	DM não ajustado: -1.48 (IC 95%: -2.06, -0.92); I2: NA; 9 ECR; n total: 6100	<0.05	NR	NR	
		DM ajustado▲: -0.70 (IC 95%: -1.23, -0.16); 6 ECR; n total: 3517, favorece Botox	<0.05							DM ajustado▲: -1.32 (IC 95%: -2.00, -0.67); I2: NA; 7 ECR; n total: 4390, favorece Botox
	BOTOX vs. MIRA 25 mg	DM não ajustado -1.32 (IC 95%: -1.79, -0.84); I2: NA; 8 ECR; n total: 4591	<0.05	DM não ajustado: -0.89 (IC 95%: -1.35, -0.45); I2: NA; 8 ECR; n total: 6056, favorece Botox	<0.05	DM não ajustado: -1.63 (IC 95%: -2.23, -1.03); I2: NA; 9 ECR; n total: 6100	<0.05	NR	NR	
		DM ajustado▲: -0.62 (IC 95%: -1.20, -0.02); 6 ECR; n total: 3517, favorece Botox	<0.05							DM ajustado▲: -1.49 (IC 95%: -2.16, -0.80); I2: NA; 7 ECR; n total: 4390, favorece Botox
	MIRA 25 mg vs. MIRA 50mg	DM não ajustado -0.09 (IC 95%: -0.33, 0.15); I2: NA; NR ECR; n total: NR	NS	DM não ajustado: 0.08 (IC 95%: -0.17, 0.33); I2: NA; NR ECR; n total: NR	NS	DM não ajustado 0.15 (IC 95%: -0.17, 0.47); I2: NA; NR ECR; n total: NR	NS	NR	NR	
		DM ajustado▲: -0.08 (IC 95%: -0.40, 0.23)	NS							DM ajustado▲: 0.16 (IC 95%: -0.19, 0.51)
	Maman et al. 2014(96)	TOL 4 mg vs. MIRA 50 mg	DM: 0.088 (IC 95%: -0.057, 0.234)	>0.05	DM: 0.157 (IC 95%: -0.001, 0.315) PUI§ DM: 0.216 (IC 95%: -0.025, 0.456)	>0.05	NR	NR	NR	NR
		DARI 15 mg vs. MIRA 50 mg	DM: 0.132 (IC 95%: -0.270, 0.536)	>0.05	DM: 0.067 (IC 95%: -0.260, 0.393) PUI§ DM: 0.149 (IC 95%: -0.215, 0.518)	>0.05	NR	NR	NR	NR
		DARI 7.5 mg vs. MIRA 50 mg	DM: 0.294 (IC 95%: -0.200, 0.786)	>0.05	DM: 0.068 (IC 95%: -0.411, 0.546)	>0.05	NR	NR	NR	NR



Autor, ano	Grupos	EIU em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p	Número médio de micções em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p	Episódios de urgência em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p	Episódios de IUU em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p
				PUIS DM: 0.151 (IC 95%: -0.358, 0.661)					
	Fesoteredina 4 mg vs. MIRA 50 mg	DM: 0.104 (IC 95%: -0.384,0.590)	>0.05	DM: 0.137 (IC 95%: -0.163,0.437)	>0.05	NR	NR	NR	NR
	Fesoteredina 8 mg vs. MIRA 50 mg	DM: 0.223 (IC 95%: -0.277,0.726)	>0.05	PUIS DM: 0.356 (IC 95%: -0.135, 0.847)	>0.05	NR	NR	NR	NR
	Oxibutinina 10 mg vs. MIRA 50 mg	DM: 0.143 (IC 95%: -0.396,0.684)	>0.05	DM: -0.049 (IC 95%: -0.250, 0.152)	>0.05	NR	NR	NR	NR
	Placebo vs. MIRA 50 mg	DM: 0.493 (IC 95%: -0.368, -0.619)	<0.05	PUIS DM: 0.138 (IC 95%: -0.528, 0.807)	>0.05	NR	NR	NR	NR
	SOLI 10 mg vs. MIRA 50 mg	DM: -0.237 (IC 95%: -0.486,0.011)	>0.05	DM: 0.696 (IC 95%: 0.553, 0.838)	<0.05	NR	NR	NR	NR
				DM: -0.584 (IC 95%: -0.837, -0.332)	<0.05	NR	NR	NR	NR
				PUIS DM: -0.722 (IC 95%: -1.322, -0.125)					
				Favorece a SOLI					



Autor, ano	Grupos	EIU em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p	Número médio de micções em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p	Episódios de urgência em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p	Episódios de IUU em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p
	SOLI 5 mg vs. MIRA 50 mg	DM: -0.234 (IC 95%: -0.479,0.011)	>0.05	DM: -0.240 (IC 95%: -0.495,0.014) PIU₅ NR	>0.05	NR	NR	NR	NR
	Trospium 60 mg vs. MIRA 50 mg	DM: NR	NR	DM: -0.126 (IC 95%: -0.579,0.328) PIU₅ DM: -0.042 (IC 95%: -0.527, 0.443)	>0.05	NR	NR	NR	NR
	MIRA 50mg vs. TOL 4 mg	DM: -0.09 (IC 95%: -0.35, 0.17); I2: 70% (p:0.009); 5 ECR; n MIRA: 2213; n placebo: 2137	0.49	DM: -0.11 (IC 95%: -0.26, 0.03); I2: 44% (p:0.13); 5 ECR; n MIRA: 2213; n placebo: 2137	0.12	NR	NR	NR	NR
Salvi et al. 2017; Sebastianelli et al. 2017 (80, 91) (resumo)	MIRA 100 mg vs. TOL 4 mg	DM: -0.07 (IC 95%: -0.26, 0.12); I2: 46% (p:0.12); 3 ECR; n MIRA: 1484; n placebo: 1392	0.48	DM: -0.08 (IC 95%: -0.27, 0.11); I2: 0% (p:0.74); 3 ECR; n MIRA: 1484; n placebo: 1392	0.39	NR	NR	NR	NR
	MIRA 50mg vs. MIRA 100 mg	DM: 0.15 (IC 95%: -0.02, 0.31); I2: 36% (p:0.21); 5 ECR; n MIRA: 1984; n placebo: 1992	0.08	DM: 0.03 (IC 95%: -0.13, 0.19); I2: 0% (p:0.60); 5 ECR; n MIRA: 1984; n placebo: 1992	0.70	NR	NR	NR	NR
Ensaio Clínico Randomizados									
Chapple et al. 2015(92) (Análise exploratória de 3 ECR)	MIRA 50mg vs. Placebo	PIU ₅ Basal, média (EP): MIRA: 2.71 (0.09) Placebo: 2.73 (0.09) Δ (MIRA) - (Placebo): -0.40 (IC 95%: -0.58, -0.21)	<0.001	PIU ₅ Basal, média (EP): MIRA: 11.66 (0.11) Placebo: 11.59 (0.11) Δ (MIRA) - (Placebo): -0.68 (IC 95%: -0.92, -0.45)	<0.001	PIU ₅ Basal, média (EP): MIRA: 6.38 (0.13) Placebo: 6.33 (0.12) Δ (MIRA) - (Placebo): -0.85 (IC 95%: -1.16, -0.55)	<0.001	NR	NR
		PIU _{≥ 2} Basal, média (EP): MIRA: 4.36 (0.13)		PIU _{≥ 2} Basal, média (EP): MIRA: 12.03 (0.16)		PIU _{≥ 2} Basal, média (EP): MIRA: 7.64 (0.18)			



Autor, ano	Grupos	EIU em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p	Número médio de micções em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p	Episódios de urgência em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p	Episódios de IUU em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p
Yamaguchi et al. 2015(98)		Placebo: 4.37 (0.13) Δ (MIRA) - (Placebo): -0.58 (IC 95%: -0.91, -0.24)	<0.001	Placebo: 11.94 (0.16) Δ (MIRA) - (Placebo): -0.76 (IC 95%: -1.10, -0.42)	<0.001	Placebo: 7.44 (0.17) Δ (MIRA) - (Placebo): -1.18 (IC 95%: -1.63, -0.72)	<0.001		
		PIU ≥ 4 Basal, média (EP): MIRA: 6.54 (0.20) Placebo: 6.78 (0.20) Δ (MIRA) - (Placebo): -0.85 (IC 95%: -1.52, -0.18)	<0.001	PIU ≥ 4 Basal, média (EP): MIRA: 12.66 (0.26) Placebo: 12.64 (0.28) Δ (MIRA) - (Placebo): -0.74 (IC 95%: -1.30, -0.18)	<0.001	PIU ≥ 4 Basal, média (EP): MIRA: 8.83 (0.30) Placebo: 8.96 (0.28) Δ (MIRA) - (Placebo): -1.53 (IC 95%: -2.29, -0.77)	<0.001		
	MIRA 25 mg	Basal, média (DP): 2.20 (2.499) DM (DP): -1.29 (1.938)	<0.001 vs. placebo	Basal, média (DP): 11.17 (2.526) DM (DP): -1.94 (2.158)	<0.001 vs. placebo	Basal, média (DP): 4.68 (3.209) DM (DP): -2.15 (2.731)	NS	Basal, média (DP): 1.97 (2.378) DM (DP): -1.14 (1.809)	0.006 vs. Placebo
	MIRA 50mg	Basal, média (DP): 2.00 (2.228) DM (DP): -1.20 (1.455)	<0.001 vs. Placebo	Basal, média (DP): 11.47 (2.835) DM (DP): -2.12 (2.383)	<0.001 vs. Placebo	Basal, média (DP): 4.84 (3.255) DM (DP): -2.24 (3.120)	NS	Episódios de IUU Basal, média (DP): 1.82 (2.098) DM (DP): -1.09 (1.345)	0.008 vs. Placebo
MIRA 100 mg	Basal, média (DP): 1.86 (1.666) DM (DP): -1.28 (1.355)	<0.001 vs. placebo	Basal, média (DP): 11.77 (2.606) DM (DP): -1.97 (1.970)	<0.001 vs. placebo	Basal, média (DP): 4.53 (3.093) DM (DP): -2.48 (2.605)	0.011 vs. Placebo	Basal, média (DP): 1.77 (1.640) DM (DP): -1.24 (1.278)	<0.001 vs. Placebo	
Placebo	Basal, média (DP): 1.68 (1.471) DM (DP): -0.64 (1.360)	NA	Basal, média (DP): 11.20 (2.761) DM (DP): -1.18 (2.155)	NA	Basal, média (DP): 4.57 (3.160) DM (DP): -1.83 (2.965)	NA	Basal, média (DP): 1.55 (1.376) DM (DP): -0.68 (1.358)	NA	
Kuo et al. 2015(88)	MIRA 50mg	Basal, média (DP): 2.54 (3.00) Fim do estudo: 1.16 (2.51) DM (DP): - 1.16 (2.51)	NR	Basal, média (DP): 11.6 (3.09) Fim do estudo: 9.46 (2.79) DM (DP): - 2.12 (2.91)	NR	Basal, média (DP): 5.53 (3.98) Fim do estudo: 3.56 (3.78) DM (DP): - 1.97 (3.49)	NR	Basal, média (DP): 2.16 (2.42) Fim do estudo: 0.43 (1.09) DM (DP): -1.73 (2.71)	NR
	TOL 4mg	Basal, média (DP): 1.58 (1.95) Fim do estudo: 0.78 (1.25) DM (DP): -0.79 (2.02)	NR	Basal, média (DP): 12.3 (3.27) Fim do estudo: 11.4 (3.79) DM (DP): -0.98 (3.18)	NR	Basal, média (DP): 5.93 (4.87) Fim do estudo: 3.97 (4.53) DM (DP): -1.96 (4.33)	NR	Basal, média (DP): 1.61 (2.10) Fim do estudo: 0.63	NR



Autor, ano	Grupos	EIU em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p	Número médio de micções em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p	Episódios de urgência em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p	Episódios de IUU em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p
								(1.07) DM (DP): -0.63 (1.07)	
	Placebo	Basal, média (DP): 2.61 (2.18) Fim do estudo: 2.03 (3.24) DM (DP): -0.58 (2.51)	NR	Basal, média (DP): 13.2 (5.29) Fim do estudo: 11.9 (4.70) DM (DP): -1.28 (3.49)	NR	Basal, média (DP): 5.49 (4.30) Fim do estudo: 4.00 (4.37) DM (DP): -1.49 (4.84)	NR	Basal, média (DP): 2.67 (2.36) Fim do estudo: 1.65 (2.86) DM (DP): -1.02 (2.68)	NR
	MIRA 50mg vs. Placebo	Δ (MIRA) - (Placebo): -0.84	0.112	Δ (MIRA) - (Placebo): -1.42	0.004	Δ (MIRA) - (Placebo): -0.46	0.446	Δ (MIRA) - (Placebo): -1.15	0.083
	TOL 4 mg vs. Placebo	Δ (TOL) - (Placebo): -0.95	0.756	Δ (TOL) - (Placebo): -0.01	0.985	Δ (TOL) - (Placebo): -0.25	0.683	Δ (TOL) - (Placebo): -0.86	0.592
	MIRA 100 mg	PIUŞ Basal, média (EP): 2.89 (0.147) Fim do estudo: 1,37 (0.134) DM linha de base e 12 semanas (IC 95%): -1.46 (-1.68, -1.23) DM linha de base e 4 semanas (IC 95%): -1.03 (-1.27, -0.79)	<0.05	NA£	NA£	NA£	NA£	NA£	NA£
Khullar et al. 2015;									
Khullar et al. 2013 (99, 100)	MIRA 50 mg	PIUŞ Basal, média (EP): 2.83 (0.165) Fim do estudo: 1.22 (0.133) DM linha de base e 12 semanas (IC 95%): -1.57 (-1.79, -1.35) DM linha de base e 4 semanas (IC 95%): -1.04 (-1.27, -0.81)	<0.05	NA£	NA£	NA£	NA£	NA£	NA£
SCORPIO £	TOL 4 mg	PIUŞ Basal, média (EP): 2.63 (0.148) Fim do estudo: 1.42 (0.145)	<0.05	NA£	NA£	NA£	NA£	NA£	NA£



Autor, ano	Grupos	EIU em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p	Número médio de micções em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p	Episódios de urgência em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p	Episódios de IUU em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p
		DM linha de base e 12 semanas (IC 95%): -1.27(-1.49, -1.05) DM linha de base e 4 semanas (IC 95%): -1.00 (-1.23, -0.77)	<0.05						
	Placebo	PIUŞ Basal, média (EP): 2.67 (0.140) Fim do estudo: 1.54 (0.145) DM linha de base e 12 semanas (IC 95%): -1.17 (-1.39, -0.95) DM linha de base e 4 semanas (IC 95%): -0.65 (-0.88, -0.42)	<0.05 <0.05	NA£	NA£	NA£	NA£	NA£	NA£
	MIRA 100 mg vs. Placebo	PIUŞ Δ (MIRA 100) - (Placebo) linha de base e 12 semanas: -0.29 (IC 95%: -0.61, -0.03) Δ (MIRA 100) - (Placebo) linha de base e 4 semanas: -0.38 (IC 95%: -0.71, -0.05)	0.010 0.002	NA£	NA£	NA£	NA£	NA£	NA£
	MIRA 50 mg vs. Placebo	PIUŞ Δ (MIRA 50) - (Placebo) linha de base e 12 semanas: -0.41 (IC 95%: -0.72, -0.09) Δ (MIRA 50) - (Placebo) linha de base e 4 semanas: -0.39 (IC 95%: -0.71, -0.06)	0.003 0.002	NA£	NA£	NA£	NA£	NA£	NA£
	TOL 4 mg vs. Placebo	PIUŞ Δ (TOL) - (Placebo) linha de base e 12 semanas: -0.10 (IC 95%: -0.42, 0.21)	0.11	NA£	NA£	NA£	NA£	NA£	NA£



Autor, ano	Grupos	EIU em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p	Número médio de micções em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p	Episódios de urgência em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p	Episódios de IUU em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p
		Δ (TOL) - (Placebo) linha de base e 4 semanas: -0.35 (IC 95%: -0.68, -0.03)	0.019						
Herschorn et al. 2013(101)	MIRA 50 mg	PIUŞ Basal, média (EP):2.51 (0.15) DM linha de base e 12 semanas (EP): -1.38 (0.12) DM linha de base e 4 semanas (EP): -1.13 (0.12)	NR	NA£	NA£	NA£	NA£	PIUŞ Basal, média (EP): 2.33 (0.14) DM linha de base e 4 semanas (EP): -1.33 (0.11)	NR
	MIRA 25 mg	PIUŞ Basal, média (EP): 2.65 (0.16) DM linha de base e 12 semanas (EP): -1.36 (0.12) DM linha de base e 4 semanas (EP): -0.96 (0.12)	NR	NA£	NA£	NA£	NA£	PIUŞ Basal, média (EP): 2.45 (0.14) DM linha de base e 4 semanas (EP): -1.31 (0.11)	NR
	Placebo	PIUŞ Basal, média (EP): NR DM (EP): NR	NR	NA£	NA£	NA£	NA£	PIUŞ Basal, média (EP): NR DM (EP): NR	NR
	MIRA 50 mg vs. Placebo	PIUŞ Δ (MIRA 50) - (Placebo) linha de base e 12 semanas: -0.42 (IC 95%: -0.76, -0.08) Δ (MIRA 50) - (Placebo) linha de base e 4 semanas: -0.51 (IC 95%: -0.85, -0.17)	0.001 <0.001	NA£	NA£	NA£	NA£	PIUŞ Δ (MIRA 50) - (Placebo) linha de base e 4 semanas: -0.39 (IC 95%: -0.69, -0.08)	0.002



Autor, ano	Grupos	EIU em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p	Número médio de micções em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p	Episódios de urgência em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p	Episódios de IUU em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p
	MIRA 25 mg vs. Placebo	PIU \S Δ (MIRA 25) - (Placebo) linha de base e 12 semanas: - 0.40 (IC 95%: -0.74, -0.06)	0.005	NA \pounds	NA \pounds	NA \pounds	NA \pounds	PIU \S Δ (MIRA 25) - (Placebo) linha de base e 4 semanas: - 0.36 (IC 95%: -0.67, -0.05)	0.004
		Δ (MIRA 25) - (Placebo) linha de base e 4 semanas: - 0.34 (IC 95%: -0.68, -0.01)	0.039						

MIRA: mirabegrona; TOL: tolterodina; SOLI: solifenacina; ECR: ensaio clínico randomizado; BH: bexiga hiperativa; IU: incontinência urinária; IUU: incontinência urinária de urgência; PTA: população total analisada; PIU: população com incontinência urinária, PIUU: população com incontinência urinária de urgência; EIU: episódios de incontinência urinária; * o tempo de seguimento não foi reportado; Δ ajustado pela severidade de EIU na linha de base; NA \pounds somente foram coletados despechos que não foram inclusos nas revisões sistemáticas; PIU \S população com incontinência: participantes que apresentaram mais de 1 EIU na linha de base; EPPCB: Escores da Percepção do paciente da condição da bexiga; KHQ: King's Health Questionnaire, mede qualidade de vida; NA: não se aplica; NR: não reportado; DM: diferença de médias; Δ : diferença; DP: desvio padrão; EP: erro padrão; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; I2: métrica para medir a heterogeneidade estatística dos estudos.

Tabela 14 – Desfechos de eficácia secundários ou relatados pelos pacientes dos estudos que compararam Mirabegrona versus Placebo ou Tolterodina.

Autor, ano	Grupos	Probabilidades de redução dos despechos miccionais entre a linha de base e 12 semanas	Valor p	Desfechos secundários miccionais	Valor p	Desfechos reportados pelos pacientes	Valor p
Revisões Sistemáticas com Meta-análises de comparações diretas							
	MIRA total vs. Placebo	NR	NR	NR	NR	OAB-q DM: -4.49 (IC 95%: -6.27, -2.71); I2: 84% (p< 0.00001); 4 ECR; n MIRA: 3140; n placebo:3208	< 0.00001
Wu et al. 2014(89)	MIRA 25mg vs. Placebo	NR	NR	NR	NR	OAB-q DM: -1.10 (IC 95%: -2.29, 0.08); I2: 0% (p:0.63); 2 ECR; n MIRA: 573; n placebo: 595	0.07
	MIRA 50 mg vs. Placebo	NR	NR	NR	NR	OAB-q DM: -4.64 (IC 95%: -6.05, -3.22); I2: 34% (p:0.21); 4 ECR; n MIRA: 1498; n placebo:1523	< 0.00001



Autor, ano	Grupos	Probabilidades de redução dos desfechos miccionais entre a linha de base e 12 semanas	Valor p	Desfechos secundários miccionais	Valor p	Desfechos reportados pelos pacientes	Valor p
	MIRA 100 mg vs. Placebo	NR	NR	NR	NR	OAB-q DM: -6.43 (IC 95%: -9.70, -3.15); I2: 83% (p:0.003); 2 ECR; n MIRA: 1069; n placebo:1090	0.0001
	MIRA total vs. TOL 4mg	NR	NR	NR	NR	OAB-q DM: -1.09 (IC 95%: -2.51, 0.33); I2: 75% (p:0.001); 3 ECR; n MIRA: 2857; n TOL: 2688	0.13
	MIRA 50 mg vs. TOL 4 mg	NR	NR	NR	NR	OAB-q DM: -0.82 (IC 95%: -3.47, 1.83); I2: 84% (p: 0.002); 3 ECR; n MIRA: 1419; n TOL:1344	0.54
	MIRA 100 mg vs. TOL 4 mg	NR	NR	NR	NR	OAB-q DM: -1.34 (IC 95%: -2.82, 0.13); I2: 43% (p: 0.17); 3 ECR; n MIRA: 1438; n TOL:1344	0.07
				Volume médio de esvaziamento por micção DM:12.99 (IC 95%: 9.85, 16.12); I2: 0% (p:0.64); 3 ECR; n MIRA: 1276; n placebo: 1294	< 0.00001	OAB-q DM: -5.34 (IC 95%: -7.11, -3.57); I2: 0% (p:0.41); 2 ECR; n MIRA: 889; n placebo:908	< 0.00001
Cui et al. 2013(90)	MIRA 50 mg vs. Placebo *	NR	NR	Episódios de noctúria em 24h DM: -0.12 (IC 95%: -0.23, -0.01); I2: 0% (p:0.35); 2 ECR; n MIRA: 804; n placebo: 814	0.03	TS-VAS DM:0.74 (IC 95%: 0.45, 1.05); I2: 0% (p:0.54); 2 ECR; n MIRA: 838; n placebo: 861	< 0.00001
						Percepção dp paciente da condição da bexiga DM: -0.20 (IC 95%: -0.33, -0.07); I2: 0% (p:1); 2 ECR; n MIRA: 840; n placebo: 866	0.003
Revisões Sistemáticas com Meta-análises de comparações indiretas							
Drake et al. 2017(95)	MIRA 50 mg vs. Placebo*	Redução de 100% de EIU/dia entre a linha de base e 12 semanas OR: 1.43 (IC 95%: 1.21, 1.71)	<0.05	NR	NR	NR	NR
		Redução de ≥ 50% de EIU/dia entre a linha de base e 12	<0.05				



Autor, ano	Grupos	Probabilidades de redução dos desfechos miccionais entre a linha de base e 12 semanas	Valor p	Desfechos secundários miccionais	Valor p	Desfechos reportados pelos pacientes	Valor p
		OR: 1.64 (IC 95%: 1.27, 2.13)					
	MIRA 25 mg vs. Placebo*	Redução de 100% de EIU/dia entre a linha de base e 12 semanas OR: 1.32 (IC 95%: 1.03, 1.61)	<0.05	NR	NR	NR	NR
		Redução de ≥ 50% de EIU/dia entre a linha de base e 12 semanas OR: 1.54 (IC 95%: 1.13, 2.01)	<0.05				
	MIRA 50 mg vs. BOTOX *	Redução de 100% de EIU/dia entre a linha de base e 12 semanas OR: 0.33 (IC 95%: 0.22, 0.49)	<0.05	NR	NR	NR	NR
		Redução de ≥ 50% de EIU/dia entre a linha de base e 12 semanas OR: 0.48 (IC 95%: 0.32, 0.72)	<0.05				
	MIRA 25 mg vs. BOTOX *	Redução de 100% de EIU/dia entre a linha de base e 12 semanas OR: 0.30 (IC 95%: 0.20, 0.46)	<0.05	NR	NR	NR	NR
		Redução de ≥ 50% de EIU/dia entre a linha de base e 12 semanas OR: 0.45 (IC 95%: 0.29, 0.67)	<0.05				
Obloza et al. 2017(79)	MIRA 50 mg vs. FESO 4 mg	NR	NR	Volume por micção DM: 4.25 (IC 95%: -5.71, 14.22)	0.9	NR	NR
	MIRA 50 mg vs. FESO 8 mg	NR	NR	Volume por micção DM: -11.94 (IC 95%: -21.93, -1.95), favorece MIRA	0.02	NR	NR



Autor, ano	Grupos	Probabilidades de redução dos desfechos miccionais entre a linha de base e 12 semanas	Valor p	Desfechos secundários miccionais	Valor p	Desfechos reportados pelos pacientes	Valor p
	MIRA 50 mg vs. Propiverina	NR	NR	Volume por micção DM: -8.4 (IC 95%: -18.75, 1.95),	0.3	NR	NR
	MIRA 50 mg vs. TOL 4 mg	NR	NR	Volume por micção DM: -2.34 (IC 95%: -6.39, 1.69)	0.25	NR	NR
	MIRA vs. SOLI 5 mg	NR	NR	Volume por micção DM: -11.21 (IC 95%: -17.57, -4.85), favorece MIRA	0.0005	NR	NR
	MIRA vs. SOLI 10 mg	NR	NR	Volume por micção DM: -18.94 (IC 95%: -25.41, -12.48), favorece MIRA	0.0005	NR	NR
	MIRA vs. Trospium	NR	NR	Volume por micção DM: 0.73 (IC 95%: -3.59, 4.92)	0.98	NR	NR
	MIRA vs. Oxibutina	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Freemantle et al. 2016(97)	BOTOX vs. Placebo	Redução de A) 100% e B) 50% de EIU/dia A)OR: 4.45 (IC 95%: 2.79, 7.46); I2: 0%; 3 ECR; n MIRA: 577; n placebo: 576 B) OR: 3.43 (IC 95%: 1.94, 6.24); I2: 0%; 2 ECR; n MIRA: 557; n placebo: 548	<0.05	Episódios de noctúria DM não ajustado: -0.25 (IC 95%: -0.43, -0.07); I2: 0%; 3 ECR; n MIRA: 557; n placebo: 548	<0.05	NR	NR
		Redução de 100% de episódios de urgência/dia OR: 6.62 (IC 95%: 2.39, 20.45); I2: 0%; 2 ECR; n MIRA: 527; n placebo: 518	<0.05				



Autor, ano	Grupos	Probabilidades de redução dos desfechos miccionais entre a linha de base e 12 semanas	Valor p	Desfechos secundários miccionais	Valor p	Desfechos reportados pelos pacientes	Valor p
		Redução de A) 100% e B) 50% de EIU/dia					
	MIRA 50 mg vs. Placebo	A) OR: 1.27 (IC 95%: 0.91, 1.80); I2: 0%; 3 ECR; n MIRA: 658; n placebo: 659 B) OR: 1.66 (IC 95%: 1.00, 2.74); I2: NA; 2 ECR; n MIRA: 550; n placebo: 553	>0.05 >0.05	Episódios de noctúria DM não ajustado: -0.15 (IC 95%: -0.27, -0.03); I2: 0%; 4 ECR; n MIRA: 1123; n placebo: 1126	<0.05	NR	NR
		Redução de 100% de episódios de urgência/dia	>0.05				
		OR: 0.95 (IC 95%: 0.33, 2.72); I2: NR; 1 ECR; n MIRA: 166; n placebo: 165					
		Redução de 100% de EIU/dia					
	MIRA 25 mg vs. Placebo	A) OR: 1.26 (IC 95%: 0.84, 1.86); I2: 0%; 3 ECR; n MIRA: 353; n placebo: 368 B) OR: 1.87 (IC 95%: 1.03, 3.47); I2: NA; 1 ECR; n MIRA: 254; n placebo: 262	>0.05 <0.05	Episódios de noctúria DM não ajustado: -0.19 (IC 95%: -0.36, -0.02); I2: 0%; 2 ECR; n MIRA: 324; n placebo: 312	<0.05	NR	NR
		Redução de 100% de episódios de urgência/dia	>0.05				
		OR: 1.08 (IC 95%: 0.38, 3.03); I2: NR; 1 ECR; n MIRA: 167; n placebo: 165					
		Redução de A) 100% e B) 50% de EIU/dia entre a linha de base e 12 semanas					
	BOTOX vs. MIRA 50 mg	A) OR: 3.49 (IC 95%: 1.97, 6.55); I2: NA; 3 ECR; n total: 2783 B) OR: 2.07 (IC 95%: 0.98, 4.49); I2: NA; 4 ECR; n total: 2462 Favorece Botox	<0.05 >0.05	Episódios de noctúria DM não ajustado: -0,10 (IC95% -0,32; 0,12)	NS	NR	NR
		Redução de 100% de episódios de urgência/dia	<0.05				
		OR: 7.01 (IC 95%: 1.62, 32.60); I2: NR; 3 ECR; n total: 1961					



Autor, ano	Grupos	Probabilidades de redução dos desfechos miccionais entre a linha de base e 12 semanas	Valor p	Desfechos secundários miccionais	Valor p	Desfechos reportados pelos pacientes	Valor p
		Episódios de noctúria DM não ajustado: -0.10 (IC 95%: -0.32, 0.12); I2: 0%; 6 ECR; n total:3678	>0.05				
		Redução de A) 100% e B) 50% de EIU/dia entre a linha de base e 12 semanas A)OR: 3.54 (IC 95%: 1.93, 6.81); I2: NA; 3 ECR; n total: 2783 B) OR: 1.83 (IC 95%: 0.80, 4.25); I2: NA; 4 ECR; n total: 2462 Favorece Botox	<0.05 >0.05	Episódios de noctúria DM não ajustado: -0,06 (IC95% -0,31; 0,19)	NS	NR	NR
		Redução de 100% de episódios de urgência/dia OR: 6.16 (IC 95%: 1.43, 28.58); I2: NR; 3 ECR; n total: 1961	<0.05				
		Redução de A) 100% e B) 50% de EIU/dia A) OR: 0.99 (IC 95%: 0.67, 1.46); I2: NA; NR ECR; n total: NR B) OR: 1.13 (IC 95%: 0.62, 2.10); I2: NA; NR ECR; n total: NR	NS NS	DM não ajustado: -0,04 (IC95% -0,21; 0,13)	NS	NR	NR
		Redução de 100% de episódios de urgência/dia OR: 1.14 (IC 95%: 0.40, 3.23); I2: NA; NR ECR; n total: NR	>0.05				
Maman et al. 2014(96)	TOL 4 mg vs. MIRA 50 mg	Probabilidade do tratamento ser melhor do que o MIRA na população em geral 1) EIU; 2) Frequência de micções; 3) Episódio de IUU nas margens de superioridade (a) 0 b) 0.5 c) 1 episódio por dia 1) a) 11.7%; b) 0.0%; c) 0.0% 2) a) 2.6%; b) 0.0%; c) 0.0% 3) a)18.2%; b) 0.0%; c) 0.0%	NR	NR	NR	NR	NR



Autor, ano	Grupos	Probabilidades de redução dos desfechos miccionais entre a linha de base e 12 semanas	Valor p	Desfechos secundários miccionais	Valor p	Desfechos reportados pelos pacientes	Valor p
	DARI 15 mg vs. MIRA 50 mg	<p>Probabilidade do tratamento ser melhor do que o MIRA na população em geral 1) EIU; 2) Frequência de micções; 3) Episódio de IUU nas margens de superioridade (a) 0 b) 0.5 c) 1 episódio por dia)</p> <p>1) a) 25.9%; b) 0.1%; c) 0.0% 2) a) 34.4%; b) 0.0%; c) 0.0% 3) a) 44.7%; b) 2.3%; c) 0.0%</p>	NR	NR	NR	NR	NR
	DARI 7.5 mg vs. MIRA 50 mg	<p>Probabilidade do tratamento ser melhor do que o MIRA na população em geral 1) EIU; 2) Frequência de micções; 3) Episódio de IUU nas margens de superioridade (a) 0 b) 0.5 c) 1 episódio por dia)</p> <p>1) a) 25.9%; b) 0.1%; c) 0.0% 2) a) 39.2%; b) 1.0%; c) 0.0% 3) a) 44.7%; b) 2.3%; c) 0.0%</p>	NR	NR	NR	NR	NR
	Fesoterredina 4 mg vs. MIRA 50 mg	<p>Probabilidade do tratamento ser melhor do que o MIRA na população em geral 1) EIU; 2) Frequência de micções; 3) Episódio de IUU nas margens de superioridade (a) 0 b) 0.5 c) 1 episódio por dia)</p> <p>1) a) 25.9%; b) 0.1%; c) 0.0% 2) a) 18.5%; b) 0.0%; c) 0.0% 3) a) 57.2%; b) 0.6%; c) 0.0%</p>	NR	NR	NR	NR	NR
	Fesoterredina 8 mg vs. MIRA 50 mg	<p>Probabilidade do tratamento ser melhor do que o MIRA na população em geral 1) EIU; 2) Frequência de micções; 3) Episódio de IUU nas margens de superioridade (a) 0 b) 0.5 c) 1 episódio por dia)</p> <p>1) a) 25.9%; b) 0.1%; c) 0.0% 2) a) 68.2%; b) 0.0%; c) 0.0% 3) a) 94.6%; b) 3.7%; c) 0.0%</p>	NR	NR	NR	NR	NR



Autor, ano	Grupos	Probabilidades de redução dos desfechos miccionais entre a linha de base e 12 semanas	Valor p	Desfechos secundários miccionais	Valor p	Desfechos reportados pelos pacientes	Valor p
	Oxibutinina 10 mg vs. MIRA 50 mg	<p>Probabilidade do tratamento ser melhor do que o MIRA na população em geral 1) EIU; 2) Frequência de micções; 3) Episódio de IUU nas margens de superioridade (a) 0 b) 0.5 c) 1 episódio por dia)</p> <p>1) a) 25.9%; b) 0.1%; c) 0.0% 2) a) 79.6% b) 25.6%; c) 1.8% 3) a) 79.6%; b) 25.6%; c) 1.8%</p>	NR	NR	NR	NR	NR
	Placebo vs. MIRA 50 mg	<p>Probabilidade do tratamento ser melhor do que o MIRA na população em geral 1) EIU; 2) Frequência de micções; 3) Episódio de IUU nas margens de superioridade (a) 0 b) 0.5 c) 1 episódio por dia)</p> <p>1) a) 25.9%; b) 0.1%; c) 0.0% 2) a) 34.2%; b) 3.0%; c) 0.0% 3) a) 0.0%; b) 0.0%; c) 0.0%</p>	NR	NR	NR	NR	NR
	SOLI 10 mg vs. MIRA 50 mg	<p>Probabilidade do tratamento ser melhor do que o MIRA na população em geral 1) EIU; 2) Frequência de micções; 3) Episódio de IUU nas margens de superioridade (a) 0 b) 0.5 c) 1 episódio por dia)</p> <p>1) a) 25.9%; b) 0.1%; c) 0.0% 2) a) 100.0%; b) 74.2%; c) 0.1% 3) a) 98.8%; b) 32.7%; c) 0.1%</p>	NR	NR	NR	NR	NR
	SOLI 5 mg vs. MIRA 50 mg	<p>Probabilidade do tratamento ser melhor do que o MIRA na população em geral 1) EIU; 2) Frequência de micções; 3) Episódio de IUU nas margens de superioridade (a) 0 b) 0.5 c) 1 episódio por dia)</p> <p>1) a) 25.9%; b) 0.1%; c) 0.0% 2) a) 96.8%; b) 2.3%; c) 0.0% 3) a) 94.9%; b) 12.0%; c) 0.0%</p>	NR	NR	NR	NR	NR



Autor, ano	Grupos	Probabilidades de redução dos desfechos miccionais entre a linha de base e 12 semanas	Valor p	Desfechos secundários miccionais	Valor p	Desfechos reportados pelos pacientes	Valor p
	Trospium 60 mg vs. MIRA 50 mg	Probabilidade do tratamento ser melhor do que o MIRA na população em geral 1) EIU; 2) Frequência de micções; 3) Episódio de IUU nas margens de superioridade (a) 0 b) 0.5 c) 1 episódio por dia) 1) NR 2) a) 70.7%; b) 5.3%; c) 0.0% 3) a) 65.0%; b) 9.8%; c) 0.3%	NR	NR	NR	NR	NR
Ensaio Clínico Randomizado							
Salvi et al. 2017; Sebastianelli et al. 2017 (80, 91)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Volume urinado/micção (ml)							
				PIU ₅ Basal, média (EP): MIRA: 158.4 (1.9) Placebo: 159.1 (1.9) Δ (MIRA) - (Placebo): 13.3 (IC 95%:9.0, 17.7)	<0.001		
Chapple et al. 2015(92)	MIRA 50mg vs. Placebo	NR	NR	PIU _{≥ 2} Basal, média (EP): MIRA: 153.2 (2.7) Placebo: 155.3 (2.7) Δ (MIRA) - (Placebo): 13.6 (IC 95%: 7.6, 19.7)	<0.001	NR	NR
				PIU _{≥ 4} Basal, média (EP): MIRA: 147.4 (4.1) Placebo: 151.8 (4.2) Δ (MIRA) - (Placebo): 12.1 (IC 95%: 3.0, 21.3)	<0.001		



Autor, ano	Grupos	Probabilidades de redução dos desfechos miccionais entre a linha de base e 12 semanas	Valor p	Desfechos secundários miccionais	Valor p	Desfechos reportados pelos pacientes	Valor p
Yamaguchi et al. 2015(98)	MIRA 25 mg	NR	NR	Volume urinado/micção (ml) Basal, média (DP): 147.746 (50.4554) DM (DP): 23.783 (41.6669) Episódios de noctúria Basal, média (DP): 147.746 (50.4554) DM (DP): -0.39 (0.849)	<0.001 vs. Placebo NS	KHQ- QV; (DM) Percepção Geral da Saúde: -3.3 Impacto da Incontinência: -16.3 Limitações de funções: -12.5 Limitações de físicas: -12.6 Limitações sociais: -7.8 Relações pessoais: -3.5 Emoções: -13.9 Dormir/Energia: -11.4 Medidas de severidade: -7.9	vs. placebo NT <0.025 NT <0.025 NT NT NT NT <0.025
	MIRA 50mg	NR	NR	Volume urinado/micção (ml) Basal, média (DP): 151.570 (49.4637) DM (DP): 27.249 (39.5137) Episódios de noctúria Basal, média (DP): 147.746 (50.4554) DM (DP): -0.38 (0.814)	<0.001 vs. Placebo NS	KHQ- QV (DM) Percepção Geral da Saúde: 0.3 Impacto da Incontinência: -13.2 Limitações de funções: -11.3 Limitações de físicas: -10.8 Limitações sociais: -4.7 Relações pessoais: -2.6 Emoções: -10 Dormir/Energia: -8.4 Medidas de severidade: -8.5	vs. placebo NT <0.025 NR <0.025 NR NT NR NT <0.025
	MIRA 100 mg	NR	NR	Volume urinado/micção (ml) Basal, média (DP): 152.697 (46.5259) DM (DP): 31.231 (39.4515) Episódios de noctúria Basal, média (DP): 147.746 (50.4554) DM (DP): -0.49 (0.907)	<0.001 vs. Placebo NS	KHQ- QV; (DM) Percepção Geral da Saúde: -4.4 Impacto da Incontinência: -15.2 Limitações de funções: -12.6 Limitações de físicas: -10.6 Limitações sociais: -7.3 Relações pessoais: -3.2 Emoções: -13.7 Dormir/Energia: -9.5 Medidas de severidade: -10.3	vs. placebo NR <0.025 <0.025 <0.025 <0.025 NR <0.025 NR <0.025



Autor, ano	Grupos	Probabilidades de redução dos desfechos miccionais entre a linha de base e 12 semanas	Valor p	Desfechos secundários miccionais	Valor p	Desfechos reportados pelos pacientes	Valor p
	Placebo	NR	NR	Volume urinado/micção (ml) Basal, média (DP): 148.953 (42.9617) DM (DP): 11.184 (36.9308) Episódios de noctúria Basal, média (DP): 147.746 (50.4554) DM (DP): -0.24 (0.977)	NA	KHQ- QV; (DM) Percepção Geral da Saúde: -2.2 Impacto da Incontinência: -7.3 Limitações de funções: -6.7 Limitações de físicas: -5.7 Limitações sociais: -3.2 Relações pessoais: -0.8 Emoções: -7.4 Dormir/Emergia: -6.4 Medidas de severidade: -4.7	NR
	MIRA 50mg	NR	NR	Volume por micção Basal, média (DP): 152 (54.3) Fim do estudo: 173 (69.7) DM (DP): 22.17 (47.8) Episódios de noctúria Basal, média (DP): 2.32 (1.38) Fim do estudo: 1.82 (1.12) DM (DP): -0.50 (1.14)	NR	KHQ- QV; DM (DP) Percepção Geral da Saúde: - 6.85 (24.0) Impacto da Incontinência: - 7.31 (28.5) Limitações de funções: - 13.2 (35.5) Limitações de físicas: - 11.2 (32.3) Limitações sociais: -8.75 (29.6) Relações pessoais: -3.59 (28.7) Emoções: - 14.8 (31.6) Dormir/Emergia: - 14.2 (29.4) Medidas de severidade: - 6.67 (16.3) Problemas na bexiga: - 6.89 (16.0)	NR
Kuo et al. 2015(88)	TOL 4mg	NR	NR	Volume por micção Basal, média (DP): 148 (60.7) Fim do estudo: 161 (67.0) DM (DP): 13.30 (36.9) Episódios de noctúria Basal, média (DP): 2.35 (1.51) Fim do estudo: 1.90 (1.30) DM (DP): -0.45 (1.25)	NR	KHQ- QV; DM (DP) Percepção Geral da Saúde: - 4.93 (25.2) Impacto da Incontinência: - 15.5 (29.2) Limitações de funções: -8.22 (25.6) Limitações de físicas: -7.98 (26.7) Limitações sociais: -4.54 (24.3) Relações pessoais: -5.56 (24.9) Emoções: -8.45 (23.9) Dormir/Emergia: -10.1 (25.6) Medidas de severidade: -4.69 (16.1) Problemas na bexiga: -9.15 (14.8)	NR
	Placebo	NR	NR	Volume por micção Basal, média (DP): 150 (63.4) Fim do estudo: 156 (67.5) DM (DP): 5.54 (32.3) Episódios de noctúria	NR	KHQ- QV; DM (DP) Percepção Geral da Saúde: 1.17 (22.5) Impacto da Incontinência: -13.5 (30.1) Limitações de funções: -11.2 (32.9) Limitações de físicas: - 5.47 (29.4) Limitações sociais: - 2.86 (27.3)	NR



Autor, ano	Grupos	Probabilidades de redução dos desfechos miccionais entre a linha de base e 12 semanas	Valor p	Desfechos secundários miccionais	Valor p	Desfechos reportados pelos pacientes	Valor p
				Basal, média (DP): 2.66 (1.73) Fim do estudo: 2.12 (1.47) DM (DP): -0.55 (1.54)		Relações pessoais: 0.85 (25.9) Emoções: -6.08 (24.6) Dormir/Energia: -7.29 (25.5) Medidas de severidade: -0.42 (16.2) Problemas na bexiga: -4.95 (15.8)	
	MIRA 50mg vs. Placebo	NR	NR	Volume por micção Δ (MIRA) - (Placebo): 16.70 (6.69)	0.013	KHQ- QV; DM (DP) Percepção Geral da Saúde: -6.18 (3.35) Impacto da Incontinência: 7.73 (4.60) Limitações de funções: -0.20 (4.73) Limitações de físicas: -2.60 (4.49) Limitações sociais: -4.70 (3.83) Relações pessoais: -3.49 (4.80) Emoções: -6.04 (4.22) Dormir/Energia: -3.39 (3.83) Medidas de severidade: -4.66 (2.59) Problemas na bexiga: -0.48 (2.42)	0.066 0.094 0.967 0.563 0.222 0.468 0.154 0.377 0.073 0.844
	TOL 4 mg vs. Placebo	NR	NR	Volume por micção Δ (TOL) - (Placebo): 7.59 (6.69)	0.258	KHQ- QV; DM (DP) Percepção Geral da Saúde: -2.34 (3.38) Impacto da Incontinência: 1.81 (4.66) Limitações de funções: 4.83 (4.81) Limitações de físicas: 1.26 (4.53) Limitações sociais: 0.63 (3.86) Relações pessoais: -3.00 (4.82) Emoções: 1.25 (4.26) Dormir/Energia: 0.94 (3.86) Medidas de severidade: -2.09 (2.62) Problemas na bexiga: -2.36 (2.44)	0.490 0.698 0.316 0.781 0.871 0.534 0.769 0.807 0.425 0.336
Khullar et al. 2015; Khullar et al. 2013 (99, 100)	MIRA 100 mg vs. Placebo	PIU§ Pacientes com redução de 50% no número de episódios de IU 24h OR: 1.45 (IC 95%: 1.02–2.05)	0.037	NA£	NA£	NA£	NA£
SCORPIO £		Pacientes com redução de 100% no número de episódios de IU 24h OR: 1.29 (IC 95%: 0.90–1.84)	0.17				



Autor, ano	Grupos	Probabilidades de redução dos desfechos miccionais entre a linha de base e 12 semanas	Valor p	Desfechos secundários miccionais	Valor p	Desfechos reportados pelos pacientes	Valor p
		PIU§ Pacientes com redução de 50% no número de episódios de IU 24h					
	MIRA 50 mg vs. Placebo	OR: 1.75 (IC 95%: 1.23–2.49)	0.002	NA£		NA£	NA£
		Pacientes com redução de 100% no número de episódios de IU 24h					
		OR: 1.23 (IC 95%: 0.86–1.76)	0.26				
		PIU§ Pacientes com redução de 50% no número de episódios de IU 24h					
	TOL 4 mg vs. Placebo	OR: 1.44 (IC 95%: 1.02–2.03)	0.037	NA£		NA£	NA£
		Pacientes com redução de 100% no número de episódios de IU 24h					
		OR: 1.35 (IC 95%: 0.95–1.92)	0.097				

MIRA: mirabegrona; TOL: tolterodina; SOLI: solifenacina; ECR: ensaio clínico randomizado; BH: bexiga hiperativa; IU: incontinência urinária; IUU: incontinência urinária de urgência; OAB-q: questionário de bexiga hiperativa, do inglês overactive bladder questionnaire; KHQ King's Health Questionnaire; QV: qualidade de vida; TS-VAS: escala visual analógica da satisfação do tratamento, do inglês treatment satisfaction-visual analog scale score; £NA foram coletados desfechos que não foram incluídos em revisões sistemáticas; PIU§: população com incontinência: participantes que apresentaram mais de 1 EIU na linha de base; NA: não se aplica; OR: Odds ratio ou razão de chances; DM: diferença de médias; Δ: diferença; DP: desvio padrão; EP: erro padrão; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; I2: métrica para medir a heterogeneidade estatística dos estudos; NR: não reportado; NS: não significativo; NT: não testado.



Tabela 15 – Desfechos de segurança das revisões sistemáticas com meta-análises de comparação direta do Mirabegrona versus Placebo ou Tolterodina.

Eventos adversos	Wu et al. 2014(89)			Cui et al. 2013(90)			Salvi et al. 2017; Sebastianelli et al. 2017 (80, 91)																
	MIRA	Placebo	Valor p	MIRA	TOL 4 mg	Valor p	MIRA 50 mg	Placebo	Valor p	MIRA 50 mg	Placebo	Valor p	MIRA 100 mg	Placebo	Valor p	TOL 4 mg	Placebo	Valor p					
EAET	MIRA Total vs. Placebo: OR: 1.04 (IC 95%: 0.93, 1.15); I2: 0% (p: 0.48); 5 ECR; n MIRA: 3308; n placebo: 3331			0.51																			
	MIRA 25mg vs. Placebo OR: 1.12 (IC 95%: 0.88, 1.42); I2: 0% (p: 0.40); 2 ECR; n MIRA: 602; n placebo: 601			0.37			MIRA Total vs. TOL: OR: 0.90 (IC 95%: 0.80, 1.00); I2: 21% (p: 0.27); 4 ECR; n MIRA: 3023; n placebo: 2848			0.04													
	MIRA 50mg vs. Placebo OR: 1.04 (IC 95%: 0.89, 1.21); I2: 6% (p: 0.36); 4 ECR; n MIRA: 1544; n placebo: 1548			0.64			MIRA 50mg vs. TOL: OR: 0.90 (IC 95%: 0.78, 1.05); I2: 30% (p: 0.24); 3 ECR; n MIRA: 1474; n placebo: 1392			0.19			MIRA 50 mg vs. TOL: OR: 0.94 (IC 95%: 0.83, 1.06); I2: 52% (p: 0.05); 7 ECR; n MIRA: 2353; n placebo: 2347			0.32			MIRA 100 mg vs. TOL: OR: 0.97 (IC 95%: 0.81, 1.16); I2: 43% (p: 0.16); 4 ECR; n MIRA: 1162; n placebo: 1178				
	MIRA 100 mg vs. Placebo OR: 0.99 (IC 95%: 0.83, 1.19); I2: 26% (p: 0.25); 4 ECR; n MIRA: 1162; n placebo: 1182			0.92			MIRA 100 mg vs. TOL: OR: 0.89 (IC 95%: 0.76, 1.03); I2: 36% (p: 0.20); 4 ECR; n MIRA: 1549; n placebo: 1456			0.12													
										0.25									OR: 1.38 (IC 95%: 1.17, 1.62); I2: 43% (p: 0.14); 4 ECR; n TOL: 1325; n placebo: 1396			<0.0001	
Hipertensão	NR	NR	NR	NR	NR	NR	OR: 0.91 (IC 95%: 0.68, 1.21); I2: 0% (p: 0.59); 3 ECR; n MIRA: 1380; n placebo: 1385			0.52	OR: 1.02 (IC 95%: NR)			0.90	OR: 1.41 (IC 95%: NR)			0.08	NR	NR			



Eventos adversos	Wu et al. 2014(89)			Cui et al. 2013(90)			Salvi et al. 2017; Sebastianelli et al. 2017 (80, 91)										
	MIRA	Placebo	Valor p	MIRA	TOL 4 mg	Valor p	MIRA 50 mg	Placebo	Valor p	MIRA 50 mg	Placebo	Valor p	MIRA 100 mg	Placebo	Valor p	TOL 4 mg	Placebo
EAET-Cardiovasculares	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Arritmias cardíacas OR: 1.67 (IC 95%: 0.95, 2.92); I2: 0% (p: 0.51); 3 ECR; n MIRA: 1379; n placebo: 1384			0.07	OR: 1,0 (IC 95%: NR)	1	OR: 2.18 (IC 95%: NR)	0.06	NR	NR	
Retenção urinária	NR	NR	NR	NR	NR	NR	OR: 0.25 (IC 95%: 0.05, 1.18); I2: 0% (p: 0.90); 3 ECR; n MIRA: 1379; n placebo: 1384			0.08	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
Boca seca	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	OR: 2.49 (IC 95%: NR)	<0.0001	OR: 2.43 (IC 95%: NR)	<0.0001	OR: 2.97 (IC 95%: NR)	<0.0001		
Constipação	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR		
Visão turva	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR		
Descontinuação devido a EA	NR	NR	NR	NR	NR	NR	OR: 1.22 (IC 95%: 0.84, 1.76); I2: 28% (p: 0.24); 4 ECR; n MIRA: 1759; n placebo: 1765			0.29	OR: 0.97 (IC 95%: NR)	0.80	OR: 0.89 (IC 95%: NR)	0.63	OR: 1.42 (IC 95%: NR)	0.12	

MIRA: mirabegrona; TOL: tolterodina; ECR: ensaio clínico randomizado; EAET: eventos adversos emergentes do tratamento; EATE relacionada com a droga: cuja relação com o medicamento de estudo não poderia ser descartada; OR: Odds ratio ou razão de chances; NR: não reportado; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; I2: métrica para medir a heterogeneidade estatística dos estudos.



Tabela 16 – Desfechos de segurança da revisão sistemática com meta-análise em rede que compararam Mirabegrona versus OnabotulinumtoxinA ou Antimuscarínicos.

Eventos adversos	Maman et al. 2014(96)																				
	TOL	MIRA	Valor p	DARI	MIRA	Valor p	FESO	MIRA	Valor p	OXI	MIRA	Valor p	Placebo	MIRA	Valor p	SOLI	MIRA	Valor p	TRO	MIRA	Valor p
Boca seca	OXI LP a) 10 mg; b) 15 mg c) 5 mg																				
	a) OR: 7.049 (IC 95%: 3.888,11.960) <0,05																				
b) OR: 8.159 (IC 95%: 2.828,18.710) <0,05																					
c) OR: 4.223 (IC 95%: 1.520,9.511) <0,05																					
OR: 1.344 (IC 95%: 0.863, 2.004) >0,05																					
SOLI 10 mg OR: 10.297 (IC 95%: 6.008,16.640) <0,05																					
TRO 60 mg OR: 10.297 (IC 95%: 2.997,10.790) <0,05																					
OXI LI a) 10 mg; b) 15 mg c) 9 mg																					
a) OR: 14.628 (IC 95%: 6.497,28.050) <0,05																					
b) OR: 40.702 (IC 95%: 15.210,91.590) <0,05																					
c) OR: 11.169 (IC 95%: 5.620,20.210) <0,05																					
SOLI 5 mg OR: 4.213 (IC 95%: 2.431,6.897) <0,05																					
TRO 30 mg OR: 4.848 (IC 95%: 1.655,11.590) <0,05																					
Constipação	OXI LP a) 10 mg; b) 15 mg c) 5 mg >0,05																				
	a) OR: 1.014 (IC 95%: 0.522,1.782) >0,05																				
b) OR: 2.160 (IC 95%: 0.268,8.279) >0,05																					
c) OR: 2.452 (IC 95%: 0.417,8.649) >0,05																					
OR: 0.732 (IC 95%: 0.484,1.066) >0,05																					
SOLI 10 mg OR: 4.237 (IC 95%: 2.471,6.860) <0,05																					
TRO 60 mg OR: 1.694 (IC 95%: 0.881,2.976) >0,05																					
SOLI 5 mg OR: 2.379 (IC 95%: 1.353, 3.911) <0,05																					
TRO 30 mg OR: 7.603 (IC 95%: 2.076, 22.660) <0,05																					
OXI LI a) 10 mg; b) 15 mg c) 9 mg >0,05																					
a) OR: 2.452 (IC 95%: 0.417,8.649) >0,05																					



Tabela 17 – Desfechos de segurança dos ensaios clínicos randomizados que compararam Mirabegrona versus Placebo ou Tolterodina.

Eventos adversos n (%)	Yamaguchi et al. 2015(98)				Valor p	Kuo et al. 2015(88)			
	MIRA 25 mg	MIRA 50 mg	MIRA 100 mg	Placebo		MIRA 50mg	TOL 4mg	Placebo	Valor p
EAET	169 (80.5)	171 (82.2)	175 (84.1)	157 (74.1)	Dose-resposta: 0.009; MIRA 50 vs. Placebo: 0.046; MIRA 100 vs. Placebo:0.012	36 (42.4)	40 (49.4)	33 (42.9)	NS
EAET Sérios	3 (1.4)	1 (0.5)	1 (0.5)	4 (1.9)	NR	0	5 (6,2)	1 (1.3)	
EAET relacionados às drogas	49 (23.3)	51 (24.5)	54 (26.0)	40 (18.9)	Dose-resposta: 0.084; NS vs. Placebo	20 (23.5)	24 (29.6)	19 (24.7)	NR
EAET sérios relacionados às drogas	1	0	1	1	NR	0	0	0	NR
Hipertensão	2 (1)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	NR	2 (2.4)	1 (1.2)	0	NR
EAET-Cardiovasculares	Taquicardia: 0 Palpitações: 1 (0.5)	Taquicardia: 1 (0.5) Palpitações: 4 (1.9)	Taquicardia:0 Palpitações: 1 (0.5)	Taquicardia: 0 Palpitações: 1 (0.5)	NR	n:6	n:9	n:10	NR
Infecção do trato urinário	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Retenção urinária	NR	NR	NR	NR	NR	0	0	0	NR
Desordens gastrointestinais	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Boca seca	2 (1.0)	3 (1.4)	2 (1.0)	1 (0.5)	NR	6 (7.1%)	7 (8.6%)	3 (3,9)	NR
Constipação	1 (0.5)	5 (2.4)	6 (2.9)	3 (1.4)	NR	NR	NR	NR	NR



Eventos adversos n (%)	Yamaguchi et al. 2015(98)					Kuo et al. 2015(88)			
	MIRA 25 mg	MIRA 50 mg	MIRA 100 mg	Placebo	Valor p	MIRA 50mg	TOL 4mg	Placebo	Valor p
Visão turva	0	0	0	0	NR	NR	NR	NR	NR
Dor de cabeça	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Reações de Hipersensibilidade	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Descontinuação devido a EAET	5 (2.4)	7 (3.4)	8 (3.8)	4 (1.9)	NR	2 (2.4%)	1 (1.2%)	1 (1.3%)	NR
Descontinuação devido a EAET relacionados às drogas	1 (0.5)	5 (2.4)	6 (2.9)	2 (0.9)	NR	1 (1.2%)	0	1 (1.3%)	NR
Morte devido ao EA	0	0	0	0	NA	0	0	1 (1.3)	NA

MIRA: mirabegrona; TOL: tolterodina; ECR: ensaio clínico randomizado; EAET: eventos adversos emergentes do tratamento; EATE relacionada com a droga: cuja relação com o medicamento de estudo não poderia ser descartada; EA: eventos adversos; NA: não se aplica; NR: não reportado.



3.1.1 Mirabegrona versus Placebo ou Tolterodina: análises exploratórias estratificadas por sexo

Tabela 18 – Características dos estudos que realizaram análises exploratórias do Mirabegrona versus Placebo ou Tolterodina estratificadas por sexo.

Autor	Desenho do estudo	Objetivo	População	Número de estudos e/ou participantes incluídos	Detalhes da Intervenção	Detalhes do Controle	Risco de Viés
Tubaro et al. 2017(93)	Observacional (análise combinada de 5 ECR)	Analisar dados somente da população masculina de 5 ECR que incluíam a população geral com BH	Homens com sintomas de BH por ≥ 3 meses e os estudos também poderiam incluir homens com histórico de sintomas do trato urinário inferior associado com alargamento prostático benigno ou câncer de próstata	5 ECR ECR SCORPIO/ ARIES/ CAPRICORN: MIRA 50 mg (382) vs. Placebo (362)	MIRA 50 mg	Placebo	Alto risco de viés Combinação de ECR, perda do efeito da randomização; não há análises da heterogeneidade; inclui estudo de superioridade e não-inferioridade
				ECR TAURUS: MIRA 50 mg (204) vs. TOL 4 mg (206)	MIRA 50 mg	TOL 4 mg	
				ECR BEYOND: MIRA 50 mg (222) vs. SOLI (221)	MIRA 50 mg.	SOLI 5 mg	
Sand et al. 2013(94)	Observacional (análise combinada de 3 ECR) / resumo de congresso	Analisar a eficácia e tolerabilidade do MIRA 50 e 100 mg em mulheres com BH	Mulheres com sintomas de BH por ≥ 3 meses; FMM ≥ 8 vezes em 24h; EPU ≥ 3 episódios com ou sem IU	3 ECR PTA/ PIU: ECR SCORPIO/ ARIES/ CAPRICORN: MIRA 50 mg (942/ 694) vs. Placebo (724)	MIRA 50 mg	Placebo	Alto risco de viés Resumo de congresso não contém todas as informações relevantes para julgamento; combinação de ECR, perda do efeito da randomização; não há análises da heterogeneidade; inclui estudo de superioridade e não-inferioridade
				ECR SCORPIO/ ARIES: MIRA 100 mg (649/ 483) vs. Placebo (724/ 966)			

MIRA: mirabegrona; TOL: tolterodina; SOLI: solifenacina; ECR: ensaio clínico randomizado; BH: bexiga hiperativa; FMM: frequência média de micção; IU: incontinência urinária; EPU: episódios de urgência; PTA: população total analisada; PIU: população com incontinência urinária.



Tabela 19 – Características dos participantes dos estudos que realizaram análises exploratórias do Mirabegrona versus Placebo ou Tolterodina estratificadas por sexo.

Autor, ano	Intervenção, PTA (n)	Controle, PTA (n)	Idade Intervenção Média (DP):	Idade Controle Média (DP):	n (%) sexo masculino Intervenção	n (%) sexo masculino Controle	Variáveis clínicas e bioquímicas relevantes Intervenção	Variáveis clínicas e bioquímicas relevantes Controle	Período de estudo
Tubaro et al. 2017(93) (Homens: análise combinada de ECR)	MIRA 50 mg (382)	Placebo (362)	62.8 (11.3)	62.1 (12.8)	n/N (%): 382/1324 (28.9)	n/N (%): 362/1328 (27.3)	População BH IUU, n (%) 141 (36.9)	População BH IUU, n (%) 130 (35.9)	12 semanas de tratamento (SCORPIO/ ARIES/ CAPRICORN/BEYOND)
	MIRA 50 mg (204)	TOL 4 mg (206)	61.6 (11.5)	61.7 (12.0)	n/N (%): 204/789 (25.9)	n/N (%): 206/791 (26.0)	População BH IUU, n (%) 76 (37.3)	População BH IUU, n (%) 67 (32.5)	
	MIRA 50 mg (222)	SOLI 5 mg (221)	58.1 (15.1)	59.5 (14.6)	n/N (%): 222/921 (24.1)	n/N (%): 221/912 (24.2)	População BH IUU, n (%) 74 (33.3)	População BH IUU, n (%) 78 (35.3)	
Sand et al. 2013(94) (Mulheres: análise combinada de ECR/ resumo)	MIRA 50 mg	Placebo	58.5	58.1	NR	NR	NR	NR	14 semanas: 2 semanas de período de eliminação e 12 semanas de tratamento
	MIRA 100 mg		58.7		NR	NR	NR		

MIRA: mirabegrona; TOL: tolterodina; SOLI: solifenacina; ECR: ensaio clínico randomizado;BH: bexiga hiperativa;IUU: incontinência urinária de urgência.



Tabela 20– Desfechos de eficácia dos estudos que realizaram análises exploratórias do Mirabegrona versus Placebo ou Tolterodina estratificadas por sexo.

Autor, ano	Grupos	EIU em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p	Número médio de micções em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p	Episódios de urgência em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p
Tubaro et al. 2017(93)	MIRA 50 mg vs. Placebo (3 ECR)	PIUŞ Basal, média (DP) MIRA 50 mg basal: 2.2 (2.45) Placebo basal: 2.1 (2.77)		Basal, média (DP) MIRA 50 mg: 12.0 (3.4) Placebo: 11.7 (3.4)		Basal, média (DP) MIRA 50 mg basal: 5.45 (3.9) Placebo basal: 5.02 (3.2)	
		DM basal e 12 semanas MIRA: -1.48 (-1.78, -1.18) Placebo: -1.41 (-1.72, -1.10)	<0.05 <0.05	DM (IC 95%) basal e 12 semanas MIRA: -1.29 (-1.55, -1.04) Placebo: -0.92 (-1.18, -0.66)	<0.05 <0.05	DM (IC 95%) basal e 12 semanas MIRA: -1.60 (-1.93, -1.27) Placebo: -1.88 (-2.23, -1.54)	<0.05 <0.05
		Δ (MIRA) - (Placebo): -0.07 (IC 95%: -0.50, 0.36)	NS	Δ (MIRA) - (Placebo): -0.37 (IC 95%: -0.74, -0.01)	<0.05	Δ (MIRA) - (Placebo): 0.28 (IC 95%: -0.19, 0.76)	NS
(Homens: análise combinada de ECR)	MIRA 50 mg vs. TOL 4 mg	PIUŞ MIRA 50 mg basal: 1.9 (2.41) TOL 4 mg basal: 1.9 (2.55)		MIRA 50 mg basal: 11.4 (2.8) TOL 4 mg basal: 11.4 (3.0)		MIRA 50 mg basal: 5.2 (3.5) TOL 4 mg basal: 4.8 (3.6)	
		PIUŞ Basal, média (DP) MIRA 50 mg basal: 2.13 (1.85) SOLI 5 mg basal: 2.31 (2.16)		Basal, média (DP): MIRA 50 mg basal: 11.8 (3.1) SOLI 5 mg basal: 11.6 (2.4)		Basal, média (DP): MIRA 50 mg basal: 7.6 (4.9) SOLI 5 mg basal: 7.3 (4.4)	
		DM (IC 95%) basal e 12 semanas MIRA: -2.02 (-2.27, -1.77) SOLI: -1.74 (-1.99, -1.49)	<0.05 <0.05	DM (IC 95%) basal e 12 semanas MIRA: -2.97 (-3.32, -2.63) SOLI: -3.10 (-3.45, -2.76)	<0.05 <0.05	DM basal e 12 semanas MIRA: -4.43 (-4.88, -3.98) SOLI: -4.67 (-5.12, -4.22)	<0.05 <0.05
Sand et al. 2013(94)	MIRA 50 mg	PIUŞ Basal (EP): 2.83 (0.10) DM (IC 95%): -1.50 (-1.65, -1.35)	<0.05	Basal (EP): 11.60 (0.12) DM (IC 95%): -1.93 (-2.09, -1.77)	<0.05	PIUŞ Basal (EP): 2.46 (0.09) DM (IC 95%): -1.35 (-1.49, -1.22)	<0.05
		PIUŞ Basal (EP): 2.94 (0.12) DM (IC 95%): -1.50 (-1.68, -1.32)	<0.05	Basal (EP): 11.56 (0.10) DM (IC 95%): -1.79 (-1.99, -1.59)	<0.05	PIUŞ Basal (EP): 2.64 (0.11) DM (IC 95%): -1.34 (-1.50, -1.18)	<0.05
		Δ (SOLI) - (MIRA): +0.28 (-0.08, 0.64)	NS	Δ (SOLI) - (MIRA): -0.13 (IC 95%: -0.62, 0.36)	NS	Δ (SOLI) - (MIRA): -0.24 (IC 95%: -0.88, 0.40)	NS



Autor, ano	Grupos	EIU em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p	Número médio de micções em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p	Episódios de urgência em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p
	Placebo	PIUŞ Basal (EP): 2.86 (0.10) DM (IC 95%): -1.03 (-1.17, -0.89)	<0.05	Basal (EP): 11.54 (0.10) DM (IC 95%): -1.31 (-1.47, -1.15)	<0.05	PIUŞ Basal (EP): 2.49 (0.09) DM (IC 95%): -0.89 (-1.02, -0.76)	<0.05
	MIRA 50 mg vs. Placebo	PIUŞΔ (MIRA 50) - (Placebo): -0.47 (IC 95%: -0.67, -0.26)	<0.05	(MIRA 50) - (Placebo): -0.62 (IC 95%: -0.85, -0.39)	<0.05	PIUŞΔ (MIRA 50) - (Placebo): -0.46 (IC 95%: -0.65, -0.28)	<0.05
	MIRA 100 mg vs. Placebo	PIUŞ Δ (MIRA 100) - (Placebo): -0.47 (IC 95%: -0.70, -0.23)	<0.05	Δ (MIRA 100) - (Placebo): -0.48 (IC 95%: -0.74, -0.22)	<0.05	PIUŞ Δ (MIRA 100) - (Placebo): -0.45 (IC 95%: -0.67, -0.24)	<0.05

MIRA: mirabegrone; TOL: tolterodina; SOLI: solifenacina; ECR: ensaio clínico randomizado; BH: bexiga hiperativa; IU: incontinência urinária; IUU: incontinência urinária de urgência; EIU: episódios de incontinência urinária; PIUŞ: população com incontinência: participantes que apresentaram mais de 1 EIU na linha de base; NA: não se aplica; NR: não reportado; DM: diferença de médias; Δ: diferença; DP: desvio padrão; EP: erro padrão; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; I2: métrica para medir a heterogeneidade estatística dos estudos; NS: não significativo; NT: não testado.

Tabela 21– Desfechos de segurança dos estudos que realizaram análises exploratórias do Mirabegrone versus Placebo ou Tolterodina estratificadas por sexo.

Eventos adversos n (%)	Tubaro et al. 2017(93) (Homens: análise combinada de ECR)						Sand et al. 2013(94) (Mulheres: análise combinada de ECR/ resumo)				
	MIRA 50 mg*	Placebo	MIRA 50mg	TOL 4 mg	MIRA 50mg	SOLI 5mg	Valor p	MIRA 100 mg	MIRA 50 mg	Placebo	Valor p
EAET	n/N (%): 181/393 (46.1)	n/N (%): 171/378 (45.2)	n/N (%): 126/210 (60.0)	n/N (%): 132/212 (62.3)	n/N (%): 55/224 (24.5)	n/N (%): 59/225 (26.2)	NR	303 (44.9)	466 (47.5)	487 (48.6)	NR
EAET Sérios	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	19 (2.8)	17 (1.7)	19 (1.9)	NR
Hipertensão	43 (10.9)	35 (9.3)	26 (12.4)	25 (11.8)	4 (0.4)	4 (0.4)	NR	34 (5.0)	60 (6.1)	70 (7.0)	NR
EAET- Cardiovasculares	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Infecção do trato urinário	NR	NR	4 (1.9)	5 (2.4)	NR	NR	NR	18 (2.7)	37 (3.8)	22 (2.2)	NR
Retenção urinária	1 (0.3)	1 (0.3)	0	3 (1.4)	1 (0.1)	0	NR	NR	NR	NR	NR



Eventos adversos n (%)	Tubaro et al. 2017(93) (Homens: análise combinada de ECR)						Sand et al. 2013(94) (Mulheres: análise combinada de ECR/ resumo)				
	MIRA 50 mg*	Placebo	MIRA 50mg	TOL 4 mg	MIRA 50mg	SOLI 5mg	Valor p	MIRA 100 mg	MIRA 50 mg	Placebo	Valor p
Desordens gastrointestinais	Dispepsia: 2 (0.5)	Dispepsia: 4 (1.1)	Dispepsia: 1 (0.5)	Dispepsia: 4 (1.9)	Dispepsia: 1 (0.1)	Dispepsia: 1 (0.1)	NR	NR	NR	NR	NR
Boca seca	6 (1.5)	9 (2.4)	7 (3.3)	17 (8.0)	8 (3.5)	15 (6.7)	NR	NR	NR	NR	NR
Constipação	8 (2.0)	6 (1.6)	6 (2.9)	4 (1.9)	4 (1.8)	6 (2.7)	NR	NR	NR	NR	NR
Visão turva	1 (0.3)	0	3 (1.4)	1 (0.5)	2 (0.2)	0	NR	NR	NR	NR	NR
Dor de cabeça	10 (2.5)	5 (1.3)	5 (2.4)	7 (3.3)	7 (3.1)	3 (1.3)	NR	17 (2.5)	34 (3.5)	37 (3.7)	NR
Reações de Hipersensibilidade	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Descontinuação devido a EAET	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	25 (3.7)	36 (3.7)	31 (3.1)	NR

*Valores referentes à estudos diferentes incluídos na análise combinada; MIRA: Mirabegrona; TOL: tolterodina; SOLI: solifenacina; ECR: ensaio clínico randomizado; n/N (%): número de eventos/ número da população total analisada (porcentagem);EAET: eventos adversos emergentes do tratamento; NR: não reportado.

3.2 Mirabegrona e Solifenacina monoterapia ou em combinação versus Placebo, Mirabegrona ou Solifenacina.

Tabela 22 – Características dos estudos que realizaram compararam Mirabegrona e Solifenacina monoterapia ou em combinação versus Placebo, Mirabegrona ou Solifenacina.

Autor	Desenho do estudo	Objetivo	População	Número de estudos e/ou participantes incluídos	Detalhes da Intervenção	Detalhes do Controle	Risco de Viés
Herschorn et al. 2017; Robinson et al. 2017 (102, 103)	ECR, multinacional, multicêntrico, duplo-cego, grupo-paralelo. Placebo-controlado e ativo-controlado, fase III (NCT01972841)	Avaliar a eficácia e segurança do SOLI combinado com MIRA comparado com monoterapia na população com BH geral com IU	Diagnóstico de BH molhada (sintomas de urgência, frequência urinária e IU); FMM≥8 vezes em 24h; EPU≥1; episódios de IU≥3 em 7 dias;	Total: 3527 foram randomizados e 3308 foram analisados PR/ PTA SOLI 5 mg + MIRA 50mg: 883/848 SOLI 5 mg +MIRA 25mg:	SOLI 5 mg + MIRA 50mg SOLI 5 mg +MIRA 25mg	MIRA 50mg MIRA 25mg SOLI 5 mg Placebo	Alto risco de viés Não foi descrito o método de randomização e sigilo de alocação; não houve cegamento dos avaliadores dos desfechos; desequilíbrio na quantidade de pacientes ou razões para perdas entre os grupos de intervenção. A análise não foi por intenção de tratar (ie. Não foi analisado todos os



Autor	Desenho do estudo	Objetivo	População	Número de estudos e/ou participantes incluídos	Detalhes da Intervenção	Detalhes do Controle	Risco de Viés
	SYNERGY Study			885/853 MIRA 50mg: 437/422 MIRA 25 mg: 441/423 SOL 5 mg: 434/423 Placebo: 447/429			pacientes que foram randomizados). Não demonstrou todos os dados de todos os desfechos.
Gratzke et al. 2017 (resumo)(87)	Resumo de congresso/ ECR, duplo cego, grupo-paralelo	Analisar a eficácia e segurança a longo prazo da combinação MIRA + SOLI versus monoterapia de MIRA e SOLI	Adultos com sintomas de BH por ≥ 3 meses e ≥ 3 EIU	MIRA + SOLI: 1210 MIRA: 306 SOLI: 303	MIRA 50 mg + SOLI 5 mg	MIRA 50 mg SOLI 5 mg	Alto risco de viés Resumo de congresso não contém todas as informações relevantes para julgamento; características basais não foram fornecidas
Drake et al. 2016; MacDiarmid et al. 2016 (104, 105)	ECR, multicêntrico, duplo-cego, grupo-paralelo, fase IIIb, NCT01908829 BESIDE	Avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade da combinação SOLI 5 mg e MIRA 50 mg versus SOLI 5 e 10 mg em pacientes com BH que permaneceram incontinentes após 4 semanas de uso de SOLI 5 mg	Pacientes com BH (sintomas ≥ 3 meses com ≥ 2 EIU) que permaneceram incontinentes (≥ 1 episódio) após 4 semanas de uso de SOLI 5 mg	SOLI + MIRA: 727 randomizados e 707 analisados PR/PTA SOLI 5 mg: 728/705 SOLI 10mg: 719/648	SOLI 5 mg + MIRA (25mg após 4 semanas aumentou para 50 mg) (SOLI + MIRA)	SOLI 5 mg SOLI 10 mg	Risco de viés incerto. Não houve cegamento dos avaliadores dos desfechos. A análise não foi por intenção de tratar (ie. Não foi analisado todos os pacientes que foram randomizados).
Batista et al 2015(106)	ECR, estudo aberto, duplo-cego, fase IIIb, estudo de não inferioridade BEYOND	Comparar a eficácia e segurança do MIRA 50 mg e SOLI 5 mg em pacientes não satisfeitos com tratamento com antimuscarínicos devido à falta de eficácia	Adultos com sintomas de BH por ≥ 3 meses que demonstraram insatisfação com a eficácia do último antimuscarínicos utilizados (exceto SOLI) por meio do questionário de Satisfação de tratamento de Likert	Total: 1887 randomizados PR/ PTA/ PIU: MIRA: 943/ 865/ 405 SOLI: 944/ 854/ 413	MIRA 50 mg	SOLI 5 mg	Risco de viés incerto A análise não foi por intenção de tratar (ie., não foi analisado todos os pacientes que foram randomizados).

MIRA: mirabegrone; SOLI: solifenacina; ECR: ensaio clínico randomizado; BH: bexiga hiperativa; FMM: frequência média de micção; EPU: episódio de urgência; IU: incontinência urinária; IUU: incontinência urinária de urgência; PR: população que foi inicialmente randomizada; PTA: população total analisada; PIU: população com incontinência urinária.



Tabela 23 – Características dos participantes dos estudos que realizaram compararam Mirabegrona e Solifenacina monoterapia ou em combinação versus Placebo, Mirabegrona ou Solifenacina.

Autor, ano	Intervenção, PTA (n)	Controle, PTA (n)	Idade Intervenção Média (DP):	Idade Controle Média (DP):	n (%) sexo masculino Intervenção	n (%) sexo masculino Controle	Variáveis clínicas e bioquímicas relevantes Intervenção	Variáveis clínicas e bioquímicas relevantes Controle	Período de estudo
Herschorn et al. 2017; Robinson et al. 2017(102, 103)		MIRA 50mg (437)		56.7 (13.3)		323 (76.5)		População BH IUU, n (%) 268 (63.5) EIU/24h, média (DP) 3.18 (3.47) Micções/24h, média (DP) 11.19 (3.27)	18 semanas: período inicial de 4 semanas de placebo uni-cego, 12 semanas de tratamento duplo cego e uma fase final de 2 semanas de placebo uni-cego
	SOLI 5 mg + MIRA 50mg (883)		57.1 (13.9)	656 (76.9)	População BH IUU, n (%) 561 (65.8) EIU/24h, média (DP) 3.16 (3.08) Micções/24h, média (DP) 10.74 (2.36)		População BH IUU, n (%) 267 (63.1) EIU/24h, média (DP) 3.41 (3.37) Micções/24h, média (DP) 10.81 (2.63)		
		MIRA 25mg (441)		56.9 (13.6)	327 (77.3)			População BH IUU, n (%) 275 (65.0) EIU/24h, média (DP) 3.58 (3.51) Micções/24h, média (DP) 10.76 (2.47)	
	SOLI 5 mg +MIRA 25mg (885)		57.6 (13.4)	651 (76.8)	População BH IUU, n (%) 567 (66.9) EIU/24h, média (DP) 3.22 (3.17) Micções/24h, média (DP) 10.73 (2.88)		População BH IUU, n (%) 285 (66.4) EIU/24h, média (DP) 3.41 (3.37) Micções/24h, média		
		Placebo (447)		57.9 (13.0)		327 (76.2)			



Autor, ano	Intervenção, PTA (n)	Controle, PTA (n)	Idade Intervenção Média (DP):	Idade Controle Média (DP):	n (%) sexo masculino Intervenção	n (%) sexo masculino Controle	Variáveis clínicas e bioquímicas relevantes Intervenção	Variáveis clínicas e bioquímicas relevantes Controle	Período de estudo
								(DP) 10.97 (2.86)	
Gratzke et al. 2017 (resumo)(87)	MIRA + SOLI (1210)	MIRA (306) SOLI (303)	NR	NR NR	NR	NR	NR	NR	14 semanas: 2 semanas de período de eliminação e 12 meses de tratamento
Drake et al. 2016; MacDiarmid et al. 2016(104, 105)	SOLI + MIRA (707)	SOLI 5 mg (705) SOLI 5 mg (698)	58.0 (13.2)	56.9 (13.4) 57.3 (13.2)	119 (16.8)	121 (17.2) 113 (16.2)	Disponível na planilha dos desfechos de eficácia		18 semanas: 2 semanas de período de eliminação, 4 semanas de SOLI cego, 12 semanas de tratamento duplo cego e 2 semanas de placebo cego
BESIDE									
Batista et al 2015(106)	MIRA 50mg (936)	SOLI 5 mg (934)	56.7 (14.3)	57.4 (13.6)	224 (23.9)	225 (24.1)	População BH IUU, n (%) 383 (40.9)	População BH IUU, n (%) 387 (41.4)	14 semanas: 2 semanas de período de eliminação e 12 semanas de tratamento
BEYOND									

MIRA: mirabegrona; SOLI: solifenacina; BH: bexiga hiperativa; PTA: população total analisada; EIU: episódio de incontinência urinária; IUU: incontinência urinária de urgência; NR: não reportado; DP: desvio padrão.



Tabela 24 – Desfecho de eficácia dos estudos que compararam Mirabegrona e Solifenacina monoterapia ou em combinação versus Placebo, Mirabegrona ou Solifenacina.

Autor, ano	Grupos	EIU em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p	Número médio de micções em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p	Episódios de urgência em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p	Episódios de IUU em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p
Herschorn et al. 2017; Robinson et al. 2017 (102, 103) SYNERGY Study	MIRA 50 mg	DM basal e 18 semanas: – 1.76	NR	DM basal e 18 semanas: –2.03	NR	NR	NR	NR	NR
	MIRA 25mg	DM basal e 18 semanas: – 1.70	NR	DM basal e 18 semanas: –2.00	NR	NR	NR	NR	NR
	SOLI 5 mg	DM basal e 18 semanas: – 1.79	NR	DM basal e 18 semanas: –2.20	NR	NR	NR	NR	NR
	Placebo	DM basal e 18 semanas: – 1.34	NR	DM basal e 18 semanas: –1.64	NR	NR	NR	NR	NR
	SOLI 5 mg + MIRA 25mg	DM basal e 18 semanas: – 2.04	NR	DM basal e 18 semanas: –2.49	NR	NR	NR	NR	NR
	SOLI 5 mg + MIRA 50mg	DM basal e 18 semanas: – 1.98	NR	DM basal e 18 semanas: –2.59	NR	NR	NR	NR	NR
	SOLI 5 mg + MIRA 25mg vs. MIRA 25 mg	Δ (SOLI 5 mg + MIRA 25mg) - (MIRA 25 mg): –0.34 (IC 95%: –0.58, –0.10) Pacientes haviam utilizado previamente medicamentos para BH Sim: Δ –0.33 (IC 95%: –0.68, 0.02) Não: Δ –0.35 (IC 95%: –0.68, –0.02)	0.001	Δ (SOLI 5 mg + MIRA 25mg) - (MIRA 25 mg): –0.48 (IC 95%: –0.76, –0.21) Pacientes haviam utilizado previamente medicamentos para BH Sim: Δ –0.75 (IC 95%: –1.15, –0.34) Não: Δ –0.25 (IC 95%: –0.63, 0.13)	0.001	NR	NR	NR	NR



Autor, ano	Grupos	EIU em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p	Número médio de micções em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p	Episódios de urgência em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p	Episódios de IUU em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p
	SOLI 5 mg + MIRA 25mg vs. SOLI 5 mg	Δ (SOLI 5 mg + MIRA 25mg) - (SOLI 5 mg): -0.25 (IC 95%: -0.49, -0.01) Pacientes haviam utilizado previamente medicamentos para BH Sim: Δ -0.54 (IC 95%: -0.89, -0.19) Não: Δ 0.01 (IC 95%: -0.32, 0.34)	0.072	Δ (SOLI 5 mg + MIRA 25mg) - (SOLI 5 mg): -0.29 (IC 95%: -0.57, -0.01) Pacientes haviam utilizado previamente medicamentos para BH Sim: -0.40 (IC 95%: -0.81, 0.00) Não: Δ -0.19 (IC 95%: -0.57, 0.19)	0.040	NR	NR	NR	NR
	SOLI 5 mg + MIRA 50mg vs. MIRA 50 mg	Δ (SOLI 5 mg + MIRA 50mg) - (MIRA 50mg) -0.23 (IC 95%: -0.47, 0.01) Pacientes haviam utilizado previamente medicamentos para BH Sim: Δ -0.37 (IC 95%: -0.72, -0.01) Não: Δ -0.11 (IC 95%: -0.44, 0.22)	0.052	Δ (SOLI 5 mg + MIRA 50mg) - (MIRA 50mg) -0.56 (IC 95%: -0.84, -0.28) Pacientes haviam utilizado previamente medicamentos para BH Sim: Δ -0.83 (IC 95%: -1.24, -0.42) Não: Δ -0.32 (IC 95%: -0.70, 0.06)	<0.001	NR	NR	NR	NR
	SOLI 5 mg + MIRA 50mg vs. SOLI 5 mg	Δ (SOLI 5 mg + MIRA 50mg) - (SOLI 5 mg) -0.20 (IC 95%: -0.44, 0.04) Pacientes haviam utilizado previamente medicamentos para BH Sim: Δ -0.39 (IC 95%: -0.74, -0.04) Não: Δ -0.01 (IC 95%: -0.34, 0.32)	0.033	Δ (SOLI 5 mg + MIRA 50mg) - (SOLI 5 mg) -0.39 (IC 95%: -0.67, -0.11) Pacientes haviam utilizado previamente medicamentos para BH Sim: Δ -0.57 (IC 95%: -0.97, -0.17) Não: Δ -0.24 (IC 95%: -0.62, 0.14)	0.006	NR	NR	NR	NR



Autor, ano	Grupos	EIU em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p	Número médio de micções em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p	Episódios de urgência em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p	Episódios de IUU em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p
Gratzke et al. 2017 (resumo)(87)	SOLI 5 mg +MIRA 25 MG vs. Placebo	Δ (SOLI 5 mg + MIRA 25 mg) - (Placebo): -0.70	<0.05	Δ (SOLI 5 mg + MIRA 25 mg) - (Placebo): - 0.85	<0.05	NR	NR	NR	NR
	SOLI 5 mg +MIRA 50 MG vs. Placebo	Δ (SOLI 5 mg + MIRA 50 mg) - (Placebo): - 0.65	<0.05	Δ (SOLI 5 mg + MIRA 50 mg) - (Placebo): - 0.95	<0.05	NR	NR	NR	NR
	MIRA 25 mg vs. Placebo	NR	<0.05	Δ (MIRA 25 mg) - (Placebo): - 0.36	<0.05	NR	NR	NR	NR
	MIRA 50mg vs. Placebo	NR	NR	Δ (MIRA 50 mg) - (Placebo): - 0.39	<0.05	NR	NR	NR	NR
	SOLI 5 mg vs. Placebo	Δ (SOLI 5 mg) - (Placebo): - 0.45	<0.05	Δ (SOLI 5 mg) - (Placebo): - 0.56	<0.05	NR	NR	NR	NR
	MIRA 50 mg	DM (IC 95%) basal e 12 meses: -1.58 (-1.79, -1.37)	<0.05	DM (IC 95%) basal e 12 meses: -2.10 (-2.36, -1.85)	<0.05	NR	NR	NR	NR
	SOLI 5 mg	DM (IC 95%) basal e 12 meses: -1.90 (-2.12, -1.69)	<0.05	DM (IC 95%) basal e 12 meses: -2.16 (-2.42, -1.91)	<0.05	NR	NR	NR	NR
	MIRA 50 mg + SOLI 5 mg	DM (IC 95%) basal e 12 meses: -2.03 (-2.14, -1.93)	<0.05	DM (IC 95%) basal e 12 meses: -2.58 (-2.71, -2.46)	<0.05	NR	NR	NR	NR
	MIRA 50 mg + SOLI 5 mg vs. MIRA 50 mg	Δ (MIRA +SOLI) - (MIRA): - 0.45 (IC 95%: -0.69, -0.21)	<0.001	Δ (MIRA +SOLI) - (MIRA): - 0.48 (IC 95%: -0.77, -0.20)	<0.001	NR	NR	NR	NR
	MIRA 50 mg + SOLI 5 mg vs. SOLI 5 mg	Δ (MIRA +SOLI) - (SOLI): - 0.13 (IC 95%: -0.37, 0.11)	0.002	Δ (MIRA +SOLI) - (SOLI): - 0.42 (IC 95%: -0.71, -0.13)	0.004	NR	NR	NR	NR
Drake et al. 2016; MacDiarmid et al. 2016 (104, 105) BESIDE	SOLI +MIRA	Basal, média (EP): 3.24 (0.11) DM: -1.80	NR	Basal, média (EP): 9.13 (0.10) DM: -1.59	NR	DM (EP): -2.95 (0.10)	NR	DM (EP): -1.82 (0.07)	NR
	SOLI 5 mg	Basal, média (EP): 3.15 (0.10) DM: -1.53	NR	Basal, média (EP): 8.90 (0.10) DM: -1.14	NR	DM (EP): -2.41 (0.10)	NR	DM (EP): -1.54 (0.07)	NR



Autor, ano	Grupos	EIU em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p	Número médio de micções em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p	Episódios de urgência em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p	Episódios de IUU em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas)	Valor p
	SOLI 10 mg	Basal, média (EP): 3.31 (0.12) DM: -1.67	NR	Basal, média (EP): 8.97 (0.10) DM: -1.12	NR	DM (EP): -2.54 (0.11)	NR	DM (EP): -1.63 (0.07)	NR
	SOLI +MIRA vs. SOLI 5 mg	Δ (SOLI +MIRA) - (SOLI 5 mg): -0.26 (IC 95%: -0.47, -0.05)	0.001	Δ (SOLI +MIRA) - (SOLI 5 mg): -0.45 (IC 95%: -0.67, -0.22)	<0.001	Δ (SOLI +MIRA) - (SOLI 5 mg): -0.54 (0.15) (IC 95%: -0.83, -0.25)	< 0.001	Δ (SOLI +MIRA) - (SOLI 5 mg): -0.27 (0.10) (IC 95%: -0.47, -0.07)	0.003
	SOLI +MIRA vs. SOLI 10 mg	Δ (SOLI +MIRA) - (SOLI 10 mg): -0.13 (IC 95%: -0.34, 0.08)	0.008	Δ (SOLI +MIRA) - (SOLI 10 mg): -0.47 (IC 95%: -0.70, -0.25)	<0.001	Δ (SOLI +MIRA) - (SOLI 5 mg): -0.40 (0.15) (IC 95%: -0.69, -0.11)	0.007	Δ (SOLI +MIRA) - (SOLI 10 mg): -0.19 (0.10) (IC 95%: -0.39, 0.01)	0.014
	MIRA 50mg	PIUŞ Basal, média (DP): 2.1 (2.3) DM: -1.40	NR	Basal, média (DP): 11.6 (3.3) DM (EP): -2.95 (0.09)	NR	PIUŞ Basal, média (DP): 7.7 (4.8) DM: -4.61	NR	PIUŞ Basal, média (DP): 1.9 (2.0) DM: -1.47	NR
Batista et al. 2015(106)	SOLI 5 mg	PIUŞ Basal, média (DP): 2.1 (2.1) DM: -1.60	NR	Basal, média (DP): 11.4 (2.9) DM (EP): -3.13 (0.09)	NR	PIUŞ Basal, média (DP): 7.8 (4.5) DM: -4.84	NR	PIUŞ Basal, média (DP): 2.0 (1.9) DM: -1.53	NR
BEYOND	MIRA 50mg vs. SOLI 5 mg	NR		Δ (MIRA) - (SOLI): -0.18 (IC 95%: -0.42, 0.06)	*Não inferior não demonstrada	NR		NR	

MIRA: mirabegrone; TOL: tolterodina; SOLI: solifenacina; *A não-inferioridade do MIRA não foi demonstrada uma vez que o limite inferior não foi > -0.20; ECR: ensaio clínico randomizado; BH: bexiga hiperativa; IU: incontinência urinária; IUU: incontinência urinária de urgência; PIUŞ: população com incontinência: participantes que apresentaram mais de 1 EIU na linha de base; OR: Odds ratio ou razão de chances; DM: diferença de médias; Δ : diferença; DP: desvio padrão; EP: erro padrão; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; I2: métrica para medir a heterogeneidade estatística dos estudos; NR: não reportado.



Tabela 25 – Desfechos de eficácia secundários ou relatados pelos pacientes dos estudos que compararam Mirabegrona e Solifenacina monoterapia ou em combinação versus Placebo, Mirabegrona ou Solifenacina.

Autor, ano	Grupos	Probabilidades de redução de desfechos miccionais	Valor p	Desfechos secundários miccionais	Valor p	Desfechos reportados pelos pacientes	Valor p
Herschorn et al. 2017; Robinson et al. 2017 (102, 103) SYNERGY Study	MIRA 50 mg	NA	NA	Volume urinado/micção (ml) DM basal e 18 semanas: 21.99		OAB-q Symptom Bother DM linha de base e 18 semanas: -26.1	<0.001 vs. Placebo
						QVRS total DM linha de base e 18 semanas: 21	<0.001 vs. Placebo
	MIRA 25mg	NA	NA	Volume urinado/micção (ml) DM basal e 18 semanas:13.32		OAB-q Symptom Bother DM linha de base e 18 semanas: -23.9	0.001 vs. Placebo
						QVRS total DM linha de base e 18 semanas: 18.9	=0.004 vs. placebo
	SOLI 5 mg	NA	NA	Volume urinado/micção (ml) DM basal e 18 semanas: 30.99		OAB-q Symptom Bother DM linha de base e 18 semanas: -26.4	<0.001 vs. Placebo
						QVRS total DM linha de base e 18 semanas: 20.2	<0.001 vs. placebo
	Placebo	NA	NA	Volume urinado/micção (ml) DM basal e 18 semanas: 8.44		OAB-q Symptom Bother DM linha de base e 18 semanas: -19.5	NR
						QVRS total DM linha de base e 18 semanas: 15.4	
	SOLI 5 mg + MIRA 25mg	NA	NA	Volume urinado/micção (ml) DM basal e 18 semanas: 34.84		OAB-q Symptom Bother DM linha de base e 18 semanas: -31.1	<0.001 vs. Placebo;<0.001 vs. Monoterapias
						QVRS total DM linha de base e 18 semanas: 24	<0.001 vs. Placebo;<0.001 vs. Monoterapias



Autor, ano	Grupos	Probabilidades de redução de desfechos miccionais	Valor p	Desfechos secundários miccionais	Valor p	Desfechos reportados pelos pacientes	Valor p
	SOLI 5 mg + MIRA 50mg	NA	NA	Volume urinado/micção (ml) DM basal e 18 semanas: 39.73		OAB-q Symptom Bother DM linha de base e 18 semanas: -32.2	<0.001 vs. Placebo; <0.001 vs. Monoterapias
						QVRS total DM linha de base e 18 semanas: 24.3	<0.001 vs. Placebo; <0.001 vs. Monoterapias (exceto vs. MIRA 50mg o p:0.002)
	SOLI 5 mg + MIRA 25mg vs. MIRA 25 mg	Pacientes com a) zero episódios de IU e b) normalização da frequência miccional no fim do estudo a)OR:1.50 (IC95%: 1.16, 1.93) b) OR:1.47 (IC95%: 1.13, 1.90)	0.002 0.004	Volume urinado/micção (ml) DM basal e 18 semanas: 21.52 (IC 95%: 15.35, 27.68)	< 0.001	NR	NR
	SOLI 5 mg + MIRA 25mg vs. SOLI 5 mg	Pacientes com a) zero episódios de IU e b) normalização da frequência miccional no fim do estudo a) OR:1.31 (IC95%: 1.02, 1.69) b) OR:1.30 (IC95%: 1.01, 1.67)	0.035 0.044	Volume urinado/micção (ml) DM basal e 18 semanas: 3.85 (IC 95%: -2.29,10.0)	0.219	NR	NR
	SOLI 5 mg + MIRA 50mg vs. MIRA 50 mg	Pacientes com a) zero episódios de IU e b) normalização da frequência miccional no fim do estudo a) OR:1.34 (IC95%: 1.04, 1.73) b) OR:1.60 (IC95%: 1.23, 2.08)	0.023 <0.001	Volume urinado/micção (ml) DM basal e 18 semanas: 17.74 (IC 95%:11.58, 23.90)	< 0.001	NR	NR
	SOLI 5 mg + MIRA 50mg vs. SOLI 5 mg	Pacientes com a) zero episódios de IU e b) normalização da frequência miccional no fim do estudo a) OR:1.40 (IC95%: 1.09, 1.81) b) OR:1.43 (IC95%: 1.11, 1.84)	0.009 0.006	Volume urinado/micção (ml) DM basal e 18 semanas: 8.75 (IC 95%: 2.61,14.89)	0.005	NR	NR



Autor, ano	Grupos	Probabilidades de redução de desfechos miccionais	Valor p	Desfechos secundários miccionais	Valor p	Desfechos reportados pelos pacientes	Valor p
	SOLI 5 mg +MIRA 25 MG vs. Placebo	Pacientes com zero episódios de IU no fim do estudo OR: 1.75 (IC95%: 1.36, 2.26)	<0.001	NR	<0.05	NR	NR
	SOLI 5 mg +MIRA 50 MG vs. Placebo	Pacientes com zero episódios de IU no fim do estudo OR: 1.87 (IC95%: (1.45, 2.42)	<0.001	Δ (SOLI 5 mg + MIRA 50 mg) - (Placebo): 31.29 ml	<0.001	NR	NR
	MIRA 25 mg vs. Placebo	Pacientes com a) zero episódios de IU e b) normalização da frequência miccional no fim do estudo a) OR: 1.17 (IC95%: 0.87, 1.57) b) OR: 1.66 (IC95%: 1.22, 2.25)	0.300 0.001	Δ (MIRA 25 mg) - (Placebo): 4.88 ml	0.178	NR	NR
	MIRA 50mg vs. Placebo	Pacientes com a) zero episódios de IU e b) normalização da frequência miccional no fim do estudo a)OR: 1.40 (IC95%: 1.04, 1.87) b) OR: 1.67 (IC95%: 1.23, 2.27)	0.027 0.001	NR	<0.05	NR	NR
	SOLI 5 mg vs. Placebo	Pacientes com a) zero episódios de IU e b) normalização da frequência miccional no fim do estudo a)OR: 1.34 (IC95%: 0.99, 1.79) b) OR: 1.87 (IC95%: 1.38, 2.54)	0.055 <0.001	NR	<0.05	NR	NR
Gratzke et al. 2017 (87)(resumo)	MIRA 50 mg	NR	NR	Volume urinado/micção (ml) DM (IC 95%) basal e 12 meses: 21.83 (15.70, 27.96)	<0.05	OAB-q Symptom Bother DM (IC 95%) basal e 12 meses: -21.96 (-24.20, -19.72) TS-VAS DM (IC 95%) basal e 12 meses: 2.19 (1.95, 2.43)	<0.05 <0.05



Autor, ano	Grupos	Probabilidades de redução de desfechos miccionais	Valor p	Desfechos secundários miccionais	Valor p	Desfechos reportados pelos pacientes	Valor p
	SOLI 5 mg	NR	NR	Volume urinado/micção (ml) DM (IC 95%) basal e 12 meses: 24.90 (18.82, 30.97)	<0.05	OAB-q Symptom Bother DM (IC 95%) basal e 12 meses: -24.91 (-27.12, -22.69) TS-VAS DM (IC 95%) basal e 12 meses: 2.15 (1.91, 2.38)	<0.05 <0.05
	MIRA 50 mg + SOLI 5 mg	NR	NR	Volume urinado/micção (ml) DM (IC 95%) basal e 12 meses: 37.67 (34.62, 40.72)	<0.05	OAB-q Symptom Bother DM (IC 95%) basal e 12 meses: -29.51 (-30.62, -28.40) TS-VAS DM (IC 95%) basal e 12 meses: 2.73 (2.62, 2.85)	<0.05 <0.05
	MIRA 50 mg + SOLI 5 mg vs. MIRA 50 mg	NR	NR	Volume urinado/micção (ml) Δ (MIRA +SOLI) - (MIRA): 15.84 (IC 95%: 8.99, 22.69)	<0.001	OAB-q Symptom Bother Δ (MIRA +SOLI) - (MIRA): -7.55 (IC 95%: -10.05, -5.05) TS-VAS Δ (MIRA +SOLI) - (MIRA): 0.55 (IC 95%: 0.28, 0.82)	<0.001 <0.001
	MIRA 50 mg + SOLI 5 mg vs. SOLI 5 mg	NR	NR	Volume urinado/micção (ml) Δ (MIRA +SOLI) - (MIRA): 12.77 (IC 95%: 5.98, 19.57)	<0.001	OAB-q Symptom Bother Δ (MIRA +SOLI) - (MIRA): -4.60 (IC 95%: -7.09, -2.12) TS-VAS Δ (MIRA +SOLI) - (MIRA): 0.59 (IC 95%: 0.32, 0.86)	<0.001 <0.001



Autor, ano	Grupos	Probabilidades de redução de desfechos miccionais	Valor p	Desfechos secundários miccionais	Valor p	Desfechos reportados pelos pacientes	Valor p
	SOLI +MIRA	Respondentes para zero incontinência No fim do estudo, n/N (%): 325/706 (46.0%)		DM (EP): Volume urinado/micção (ml): 28.05 (1.97) Episódios de noctúria: -0.43 (0.03)		DM (EP): EPPCB DM (DP): -1.5 (0.0) QVRS total Basal: 58.83 (0.85) DM (DP): 20.78 OAB-q Symptom Bother Basal: 53.51 (0.76) DM (DP): -26.89	NR
Drake et al. 2016; MacDiarmid et al. 2016 (104, 105) BESIDE	SOLI 5 mg	Respondentes para zero IU No fim do estudo, n/N (%): 267/704 (37.9%)	NR	DM (EP): Volume urinado/micção (ml) 16.52 (1.97) Episódios de noctúria/24H -0.37 (0.03)	NR	DM (EP): EPPCB -1.2 (0.0) QVRS total Basal: 59.32 (0.89) DM (DP): 17.63 OAB-q Symptom Bother Basal: 51.85 (0.78) DM (DP): -21.93	NR
	SOLI 10 mg	Respondentes para zero IU No fim do estudo, n/N (%): 280/697 (40.2%)	NR	DM (EP): Volume urinado/micção (ml) 20.30 (1.97) Episódios de noctúria/24H -0.41 (0.03)	NR	DM (EP): EPPCB -1.3 (0.0) QVRS total Basal: 60.14 (0.87) DM (DP): 17.40 OAB-q Symptom Bother Basal: 52.63 (0.78) DM (DP): -23.59	NR
	SOLI +MIRA vs. SOLI 5 mg	Respondentes para zero IU OR: 1.47 (IC 95%: 1.17-1.84) 50% redução EIU e melhora ≥10	0.001	Média (DP) (IC 95%): Volume urinado/micção (ml) Δ (SOLI +MIRA) - (SOLI 5 mg):	< 0.001	Média (DP) (IC 95%): EPPCB Δ (SOLI +MIRA) - (SOLI 5 mg): -0.3 (0.1) (IC 95%: -	< 0.001



Autor, ano	Grupos	Probabilidades de redução de desfechos miccionais	Valor p	Desfechos secundários miccionais	Valor p	Desfechos reportados pelos pacientes	Valor p
		pontos no OAB- q Symptom Bother OR: 1.66 (IC 95%:1.33, 2.07)	<0.001	11.52 (2.79) (IC 95%: 6.06–16.99)		0.4, -0.1	
		50% redução EIU e melhora ≥10 pontos na QVRS total OR: 1.59 (IC 95%:1.27, 2.00)	<0.001	Episódios de noctúria/24H Δ (SOLI +MIRA) - (SOLI 5 mg): -0.06 (0.05) (IC 95%: -0.16, 0.03)	0.174	QVRS total Δ (SOLI +MIRA) - (SOLI 5 mg): 3.15 (IC 95%: 1.35, 4.95)	0.001
						OAB-q Symptom Bother Δ (SOLI +MIRA) - (SOLI 5 mg): -4.96 (IC 95%: -6.88, -3.04)	< 0.001
		Respondentes para zero incontinência OR: 1.28 (IC 95%: 1.02–1.61)	0.033	Média (EP) (IC 95%):		Média (EP) (IC 95%):	
				Volume urinado/micção (ml) Δ (SOLI +MIRA) - (SOLI 10 mg): 7.75 (2.79) (IC 95%: 2.29, -13.21)	0.005	EPPCB Δ (SOLI +MIRA) - (SOLI 10 mg): -0.2 (0.1) (IC 95%: -0.3, -0.1)	0.004
SOLI +MIRA vs. SOLI 10 mg		50% redução EIU e melhora ≥10 pontos no OAB-Q Symptom Bother OR: 1.25 (IC 95%:1.00, 1.56)	0.050	Episódios de noctúria/24H Δ (SOLI +MIRA) - (SOLI 10 mg): -0.02 (0.05) (IC 95%: -0.11, 0.07)	0.634	QVRS total Δ (SOLI +MIRA) - (SOLI 10 mg): 3.38 (IC 95%: 1.58, 5.19)	<0.001
		50% redução EIU e melhora ≥10 pontos na QVRS total OR: 1.41 (IC 95%:1.13, 1.77)	0.003			OAB-q Symptom Bother Δ (SOLI +MIRA) - (SOLI 10 mg): -3.30 (IC 95%: -5.23, -1.37)	0.001
				OABSS- EIUU (escores de 0-5), média (DP) Basal: 3.65 (0.70) Fim do estudo: 2.68 (0.93)	0.0004 vs. Basal		
MIRA 50mg		NR	NR	OABSS- A) frequência diária (escores de 0-2) e B) frequência noturna (escores de 0-3), média (DP) Basal: A) 1.94 (0.67); B) 0.65±0.54 Fim do estudo: A) 0.61 (0.49); B) 1.03 (0.81)	A) 0.0003 vs. Basal; B) <0.0001 vs. Basal	NR	NR



Autor, ano	Grupos	Probabilidades de redução de desfechos miccionais	Valor p	Desfechos secundários miccionais	Valor p	Desfechos reportados pelos pacientes	Valor p
Batista et al. 2015(106) BEYOND	MIRA 50mg	Normalização da micção (≥ 8 micções/24 h na linha de base e < 8 micções/24 h pos linha de base): 43.6% Redução de A) 50% e B) 100% de EIU/dia A) 85.1%; B) 67.3%	NR	PIU\$ Episódios de noctúria Basal, média (DP): 2.3 (1.4) DM: -1.40 DM: -0.95	NR	EPPCB A) melhora ≥ 1 pontos; B) melhora ≥ 2 pontos Respondentes, n (%): A) 651 (71.9); B)419 (46.2) QVRS total (Melhora ≥ 10 pontos) Respondentes, n (%): 612 (67.5) OAB-q Symptom Bother (Melhora ≥ 10 pontos) Respondentes, n (%):690 (76.2)	NR
	SOLI 5 mg	Normalização da micção (≥ 8 micções/24 h na linha de base e < 8 micções/24 h pos linha de base): 47.2% Redução de A) 50% e B) 100% de EIU/dia A) 88.1%; B) 68.5%	NR	PIU\$ Episódios de noctúria Basal, média (DP): 2.3 (1.4) DM: -0.94	NR	EPPCB A) melhora ≥ 1 pontos; B) melhora ≥ 2 pontos Respondentes, n (%): A) 672 (74.9); B) 458 (51.1) QVRS total (Melhora ≥ 10 pontos) Respondentes, n (%): 637 (71.0) OAB-q Symptom Bother (Melhora ≥ 10 pontos) Respondentes, n (%):728 (81.2)	NR
	MIRA 50mg vs. SOLI 5 mg	Normalização da micção (≥ 8 micções/24 h na linha de base e < 8 micções/24 h pos linha de base): OR: 1.14 (IC 95%: 0.93, 1.39) Redução de A) 50% e B) 100% de EIU/dia A) OR: 1.25 (IC 95%:0.82, 1.90) B) OR: 1.02 (IC 95%: 0.73, 1.42).	NS NS NS	PIU\$ Episódios de noctúria NR	NR	EPPCB A) melhora ≥ 1 pontos; B) melhora ≥ 2 pontos A) OR: 1.18 (IC 95%:0.94, 1.49); B) OR: 1.21 (IC 95%:0.99, 1.50) QVRS total (Melhora ≥ 10 pontos) OR: 1.26 (IC 95%: 1.01, 1.57) OAB-q Symptom Bother (Melhora ≥ 10 pontos) OR: 1.37 (IC 95%: 1.07, 1.75)	A) 0.15 B) 0.069 0.045 0.011

MIRA: mirabegrona; TOL: tolterodina; SOLI: solifenacina; ECR: ensaio clínico randomizado; BH: bexiga hiperativa; IU: incontinência urinária; EIU: episódios de incontinência urinária; EIUU: episódios de incontinência urinária de urgência; EPPCB: escores da Percepção do paciente da condição da bexiga; OAB-q: questionário de bexiga hiperativa, do inglês overactive bladder questionnaire; OAB-Symptom Bother: escala de satisfação do tratamento de BH, sendo considerado respondente se atingido ≥ 90 de 100; OABSS: escores de sintomas de bexiga hiperativa, do inglês overactive bladder symptoms score; KHQ King's Health Questionnaire; QVRS: qualidade de vida relacionada a saúde; TS-VAS: escala visual analógica da satisfação do tratamento, do inglês treatment satisfaction-visual analog scale score; £NA foram coletados desfechos que não foram inclusos em revisões sistemáticas; PIU\$: população com incontinência: participantes que apresentaram mais de 1 EIU na linha de base; NA: não se aplica; OR: Odds ratio ou razão de chances; DM: diferença de médias; Δ : diferença; DP: desvio padrão; EP: erro padrão; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; I2: métrica para medir a heterogeneidade estatística dos estudos; NR: não reportado; NS: não significativo; NT: não testado.



Tabela 26 – Desfechos de segurança dos estudos que envolveram a comparação com a combinação de Mirabegrona e Solifenacina.

Eventos adversos n (%)	Herschorn et al. 2017; Robinson et al. 2017(102, 103) (SYNERGY Study)							Gratzke et al. 2017(87) (Resumo)				Drake et al. 2016; MacDiarmid et al. 2016(104, 105)(BESIDE)			
	Placebo	MIRA 25 mg	MIRA 50mg	SOLI 5mg	SOLI 5mg + MIRA 25 mg	SOLI 5mg + MIRA 50mg	Valor p	MIRA 50mg	SOLI 5mg	MIRA 50 mg + SOLI 5 mg	Valor p	SOLI + MIRA	SOLI 5mg	SOLI10 mg	Valor p
EAET	145 (33.8)	135 (31.9)	147 (34.8)	149 (35.2)	345 (40.4)	314 (37.0)	NR	126 (41.3)	134 (44.2)	596 (49.4)	NR	260 (35.9)	241 (33.1)	283 (39.4)	NR
EAET Sérios	8 (1.9)	6 (1.4)	5 (1.2)	3 (0.7)	3 (0.7)	19 (2.2)	NR	8 (2.6)	8 (2.6)	51 (4.2)	NR	13 (1.8)	10 (1.4)	15 (2.1)	NR
EAET relacionados às drogas	45 (10.5)	37 (8.7)	52 (12.3)	63 (14.9)	157 (18.4)	150 (17.7)	NR	35 (11.5)	42 (13.9)	200 (16.6)	NR	141 (19.4)	125 (17.2)	161 (22.4)	NR
EAET sérios relacionados às drogas	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.2)	3 (0.4)	NR	1 (0.3)	0	0	NR	NR	NR	NR	NR
Hipertensão	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	12 (1.7)	6 (0.8)	13 (1.8)	NR
EAET-Cardiovasculares	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	n (%)*: 7 (1.0)	n (%)*: 5 (0.7)	n (%)*: 4 (0.6)	NR
Infecção do trato urinário	21 (4.9) IC 95%: (2.9, 6.9)	18 (4.3) IC 95%: (2.9, 6.9)	16 (3.8) IC 95%: (2.0, 5.6)	21 (5.0) IC 95%: (2.9, 7.0)	60 (7.0) IC 95%: (5.3, 8.8)	44 (5.2) IC 95%: (3.7, 6.7)	Todos <0.05, linha de base e 18 semanas	11 (3.6)	12 (4.0)	41 (31.4)	NR	7 (1.0)	7 (1.0)	12 (1.7)	NR
Retenção urinária	0	0	0	3 (0.7) IC 95%: (0.0, 1.5)	8 (0.9) IC 95%: (0.3, 1.6)	10 (1.2) IC 95%: (0.5, 1.9)	Combinações <0.05, linha de base e 18 semanas	NR	NR	NR	NR	2 (0.3)	1 (0.1)	5 (0.7)	NR
Desordens gastrointestinais	Dispepsia : 3 (0.7)	Dispepsia :1 (0.2)	Dispepsia : 1 (0.2)	Dispepsia : 1 (0.2)	Dispepsia: 10 (1.2)	Dispepsia: 16 (1.9)	NR	NR	NR	NR	NR	9 (1.2)	13 (1.8)	12 (1.7)	NR
Boca seca	8 (1.9)	17 (4.0)	14 (3.3)	25 (5.9)	74 (8.7)	61 (7.2)	NR	12 (3.9)	18 (5.9)	76 (6.1)	NR	43 (5.9)	41 (5.6)	68 (9.5)	NR
Constipação	6 (1.4)	6 (1.4)	11 (2.6)	6 (1.4)	38 (4.5)	31 (3.7)	NR	3 (1.0)	7 (2.3)	40 (3.3)	NR	33 (4.6)	22 (3.0)	34 (4.7)	NR



Eventos adversos n (%)	Herschorn et al. 2017; Robinson et al. 2017(102, 103) (SYNERGY Study)							Gratzke et al. 2017(87) (Resumo)				Drake et al. 2016; MacDiarmid et al. 2016(104, 105)(BESIDE)			
	Placebo	MIRA 25 mg	MIRA 50mg	SOLI 5mg	SOLI 5mg + MIRA 25 mg	SOLI 5mg + MIRA 50mg	Valor p	MIRA 50mg	SOLI 5mg	MIRA 50 mg + SOLI 5 mg	Valor p	SOLI + MIRA	SOLI 5mg	SOLI10 mg	Valor p
Visão turva	3 (0.7)	1 (0.2)	0	2 (0.5)	5 (0.6)	6 (0.7)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Dor de cabeça	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	5 (1.6)	5 (1.7)	35 (2.9)	NR	NR	NR	NR	NR
Reações de hipersensibilidade	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	11 (1.5)	6 (0.8)	6 (0.8)	NR
Descontinuação devido a EAET	9 (2.1)	7 (1.7)	10 (2.4)	7 (1.7)	20 (2.3)	22 (2.6)	NR	7 (2.3)	5 (1.7)	25 (2.1)	NR	11 (1.5)	11 (1.5)	11 (1.5)	NR
Descontinuação devido a EAET relacionados às drogas	7 (1.6)	4 (0.9)	6 (1.4)	5 (1.2)	17 (2.0)	19 (2.2)	NR	4 (1.3)	4 (1.3)	17 (1.4)	NR	NR	NR	11 (1.5)	NR
Morte devido ao EA	0	0	0	0	0	0	NA	1 (0.3)	0	1 (0.1)	NR	0	0	0	NA

MIRA: mirabegrona; SOLI: solifenacina; EA: eventos adversos; EAET: eventos adversos emergentes do tratamento; EATE relacionada com a droga: cuja relação com o medicamento de estudo não poderia ser descartada; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; NR: não reportado.

Tabela 27 – Desfechos de segurança dos estudos que envolveram a comparação de Mirabegrona e Solifenacina monoterapia ou versus placebo.

Eventos adversos n (%)	Bastista et al. 2015 (BEYOND)(106)			Kuo et al. 2015(88)			
	MIRA 50mg	SOLI 5mg	Valor p	MIRA 50mg	TOL 4mg	Placebo	Valor p
EAET	274 (29.3)	282 (30.2)	NR	36 (42.4)	40 (49.4)	33 (42.9)	NS
EAET Sérios	14 (1.5)	13 (1.4)	NR	1 (1.3)	0	0	
EAET relacionados às drogas	104 (11.1)	135 (14.5)	NR	20 (23.5)	24 (29.6)	19 (24.7)	NR



Eventos adversos n (%)	Bastista et al. 2015 (BEYOND)(106)			Kuo et al. 2015(88)			
	MIRA 50mg	SOLI 5mg	Valor p	MIRA 50mg	TOL 4mg	Placebo	Valor p
EAET sérios relacionados às drogas	4 (0.4)	4 (0.4)	NR	0	0	0	NR
Hipertensão	10 (1.1)	14 (1.5)	NR	2 (2.4)	1 (1.2)	0	NR
EAET-Cardiovasculares	Taquicardia: 1 (0.1) Palpitações: 1 (0.5)	Taquicardia: 2 (0.2) Palpitações: 1 (0.5)	NR	n:6	n:9	n:10	NR
Infecção do trato urinário	22 (2.4)	24 (2.6)	NR	NR	NR	NR	NR
Retenção urinária	1 (0.1)	1 (0.1)	NR	0	0	0	NR
Desordens gastrointestinais	Dispepsia: 5 (0.5)	Dispepsia: 5 (0.5)	NR	NR	NR	NR	NR
Boca seca	29 (3.1)	54 (5.8)	NR	3 (3.9%)	6 (7.1%)	7 (8.6%)	NR
Constipação	21 (2.2)	23 (2.5)	NR	NR	NR	NR	NR
Visão turva	6 (0.6)	4 (0.4)	NR	NR	NR	NR	NR
Dor de cabeça	28 (3.0)	22 (2.4)	NR	NR	NR	NR	NR
Reações de hipersensibilidade	32 (3.4)	35 (3.7)	NR	NR	NR	NR	NR
Descontinuação devido a EAET	13 (1.4)	17 (1.8)	NR	2 (2.4%)	1 (1.2%)	1 (1.3%)	NR
Descontinuação devido a EAET relacionados às drogas	9 (1.0)	14 (1.5)	NR	1 (1.2%)	0	1 (1.3%)	NR
Morte devido ao EA	0	0	NA	1 (1.3)	0	0	NA

MIRA: Mirabegrona; SOLI: solifenacina; EA: eventos adversos; EAET: eventos adversos emergentes do tratamento; EATE relacionada com a droga: cuja relação com o medicamento de estudo não poderia ser descartada NR: não reportado.



Referências

1. Abrams P CL, Khoury S, Wein A. Incontinence 5th International consultation on incontinence. Health Publication Ltd. 2013:361-88.
2. D'Ancona C, Haylen B, Oelke M, Abranches-Monteiro L, Arnold E, Goldman H, et al. The International Continence Society (ICS) report on the terminology for adult male lower urinary tract and pelvic floor symptoms and dysfunction. *Neurourol Urodyn*. 2019;38(2):433-77.
3. Dziekaniak ACM, Rodrigo Dalke; Cesar, Juraci Almeida. Incontinência urinária entre idosos residentes em área rural de município do sul do Brasil / Urinary incontinence among older adults living in the rural area of a municipality in southern Brazil. *Geriatr, Gerontol Aging (Impr)*. 2019;13(1):4-10.
4. Wilson L BJ, Shin GP, Luc KO, Subak LL. Annual direct cost of urinary incontinence. *Obstetrics & Gynecology*. 2001;98(3):398-406.
5. Norton P, Brubaker L. Urinary incontinence in women. *Lancet*. 2006;367(9504):57-67.
6. Tamanini JT, Lebrao ML, Duarte YA, Santos JL, Laurenti R. Analysis of the prevalence of and factors associated with urinary incontinence among elderly people in the Municipality of Sao Paulo, Brazil: SABE Study (Health, Wellbeing and Aging). *Cadernos de saude publica*. 2009;25(8):1756-62.
7. Hunskaar S BK, Clark A, Lapitan MC, Nelson R, Sillen U, Thom D. Epidemiology of urinary (UI) and faecal (FI) incontinence and pelvic organ prolapse (POP). *Incontinence*. 2005;1:255-312.
8. Fleischmann N FA, Blaivas JG, Panagopoulos G. Sphincteric urinary incontinence: relationship of vesical leak point pressure, urethral mobility and severity of incontinence. *The Journal of urology*. 2003;169(3):999-1002.
9. BROWN JS, GRADY D, OUSLANDER JG, HERZOG AR, VARNER RE, POSNER SF. Prevalence of Urinary Incontinence and Associated Risk Factors in Postmenopausal Women. *Obstetrics & Gynecology*. 1999;94(1):66-70.
10. Habib NA, Luck RJ. Results of transurethral resection of the benign prostate. *British Journal of Surgery*. 1983;70(4):218-9.



11. Mettlin CJ MG, Sylvester J, McKee RF, Morrow M, Winchester DP. Results of hospital cancer registry surveys by the American College of Surgeons. *Cancer*. 1997;80(9):1875-81.
12. Rudy DC, Woodside JR, Crawford ED. Urodynamic evaluation of incontinence in patients undergoing modified Campbell radical retropubic prostatectomy: a prospective study. *The Journal of urology*. 1984;132(4):708-12.
13. Ficazzola MA NV. The etiology of post-radical prostatectomy incontinence and correlation of symptoms with urodynamic findings. *The Journal of urology*. 1998;160(4):1317-20.
14. Resnick NM, Yalla SV. Management of urinary incontinence in the elderly. *New England Journal of Medicine*. 1985;313(13):800-5.
15. Abrams P, Klevmark B. Frequency volume charts: an indispensable part of lower urinary tract assessment. . *Scandinavian journal of urology and nephrology Supplementum*. 1996;179:47-53.
16. Nambiar AK, Lemack GE, Chapple CR, Burkhard FC, European Association of U. The Role of Urodynamics in the Evaluation of Urinary Incontinence: The European Association of Urology Recommendations in 2016. *Eur Urol*. 2017;71(4):501-3.
17. Zimmern P LH, Nager C, Sirls L, Kraus SR, Kenton K, Wilson T, Sutkin G, Siddiqui N, Vasavada S, Norton P. Pre-operative urodynamics in women with stress urinary incontinence increases physician confidence, but does not improve outcomes. *Neurourology and urodynamics*. 2014;33(3):302-6.
18. JG B. Pathophysiology and differential diagnosis of benign prostatic hypertrophy. *Urology*. 1988;32(Suppl 6):5-11.
19. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn*. 2002;21(2):167-78.
20. Coyne KS, Payne C, Bhattacharyya SK, Revicki DA, Thompson C, Corey R, et al. The impact of urinary urgency and frequency on health-related quality of life in overactive bladder: results from a national community survey. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2004;7(4):455-63.



21. Nitti V, Taneja S. Overactive bladder: achieving a differential diagnosis from other lower urinary tract conditions. *Int J Clin Pract.* 2005;59(7):825-30.
22. Wyndaele JJ. Overactive bladder, differential diagnosis, and clinical utility of fesoterodine. *Int J Gen Med.* 2012;5:943-51.
23. Truzzi JC, Gomes CM, Bezerra CA, Plata IM, Campos J, Garrido GL, et al. Overactive bladder - 18 years - Part I. *Int Braz J Urol.* 2016;42(2):188-98.
24. B H, KE A. Common theme for drugs effective in overactive bladder treatment: inhibition of afferent signaling from the bladder. *International Journal of Urology.* 2013;20(1):21-7.
25. Kennelly MJ, Devoe WB. Overactive bladder: pharmacologic treatments in the neurogenic population. *Reviews in urology.* 2008;10(3):182-91.
26. Leron E, Weintraub AY, Mastrolia SA, Schwarzman P. Overactive Bladder Syndrome: Evaluation and Management. *Curr Urol.* 2018;11(3):117-25.
27. Lukacz ES, Santiago-Lastra Y, Albo ME, Brubaker L. Urinary Incontinence in Women: A Review. *JAMA.* 2017;318(16):1592-604.
28. NICE. Urinary incontinence and pelvic organ prolapse in women overview NICE2019 [Available from: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/urinary-incontinence-and-pelvic-organ-prolapse-in-women>].
29. Gratzke C, Bachmann A, Descazeaud A, Drake MJ, Madersbacher S, Mamoulakis C, et al. EAU Guidelines on the Assessment of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms including Benign Prostatic Obstruction. *Eur Urol.* 2015;67(6):1099-109.
30. NICE. Lower urinary tract symptoms in men: management - Clinical guideline [CG97] 2010 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg97>].
31. Bright E, Drake MJ, Abrams P. Urinary diaries: evidence for the development and validation of diary content, format, and duration. *Neurourol Urodyn.* 2011;30(3):348-52.
32. Nitti V. Clinical testing for overactive bladder. *Can Urol Assoc J.* 2011;5(5 Suppl 2):S137-S8.
33. Rovner E, Kennelly M, Schulte-Baukloh H, Zhou J, Haag-Molkenteller C, Dasgupta P. Urodynamic results and clinical outcomes with intradetrusor injections of



onabotulinumtoxinA in a randomized, placebo-controlled dose-finding study in idiopathic overactive bladder. *Neurourol Urodyn*. 2011;30(4):556-62.

34. Rovner ES, Goudelocke CM. Urodynamics in the evaluation of overactive bladder. *Curr Urol Rep*. 2010;11(5):343-7.

35. Al-Hayek S, Abrams, P. Cystometry and overactive bladder: The need for provocative testing. *Current Bladder Dysfunction Reports*. 2009;4(4).

36. Panayi DC, Tekkis P, Fernando R, Hendricken C, Khullar V. Ultrasound measurement of bladder wall thickness is associated with the overactive bladder syndrome. *Neurourol Urodyn*. 2010;29(7):1295-8.

37. Rachaneni S MS, Middleton LJ, et al.; on behalf of the Bladder Ultrasound Study (BUS) Collaborative Group. Bladder ultrasonography for diagnosing detrusor overactivity: test accuracy study and economic evaluation. (*Health Technology Assessment*, No 207). 2016.

38. Yilmaz Z, Voyvoda B, Sirinocak PB. Overactive bladder syndrome and bladder wall thickness in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Int Braz J Urol*. 2018;44(2):330-7.

39. Bono AA BM, Sanz VJ, Esclarín DM, Abad RJ, Salvador OJ. Urinary continence after radical prostatectomy. Prognostic factors and recovery time. *Actas urológicas españolas*. 2001;25(8):544-8.

40. Hunskaar S. A systematic review of overweight and obesity as risk factors and targets for clinical intervention for urinary incontinence in women. *Neurourol Urodyn*. 2008;27(8):749-57.

41. Subak LL, Wing R, West DS, Franklin F, Vittinghoff E, Creasman JM, et al. Weight loss to treat urinary incontinence in overweight and obese women. *N Engl J Med*. 2009;360(5):481-90.

42. Nygaard I, Barber MD, Burgio KL, Kenton K, Meikle S, Schaffer J, et al. Prevalence of symptomatic pelvic floor disorders in US women. *JAMA*. 2008;300(11):1311-6.

43. Burkhard F, , et al. EAU-Guidelines on urinary incontinence in adults 2016 [Available from: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Urinary-Incontinence-2016.pdf>].



44. Gozukara YM, Akalan G, Tok EC, Aytan H, Ertunc D. The improvement in pelvic floor symptoms with weight loss in obese women does not correlate with the changes in pelvic anatomy. *Int Urogynecol J*. 2014;25(9):1219-25.
45. Hannestad YS, Rortveit G, Daltveit AK, Hunskaar S. Are smoking and other lifestyle factors associated with female urinary incontinence? The Norwegian EPINCONT Study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2003;110(3):247-54.
46. Jorgensen S, Hein HO, Gyntelberg F. Heavy lifting at work and risk of genital prolapse and herniated lumbar disc in assistant nurses. *Occupational medicine (Oxford, England)*. 1994;44(1):47-9.
47. Nygaard IE, Thompson FL, Svengalis SL, Albright JP. Urinary incontinence in elite nulliparous athletes. *Obstetrics and gynecology*. 1994;84(2):183-7.
48. Brown WJ, Miller YD. Too wet to exercise? Leaking urine as a barrier to physical activity in women. *Journal of science and medicine in sport*. 2001;4(4):373-8.
49. Burkhard F, et al.,. EAU-Guidelines on urinary incontinence in adults 2016 [Available from: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Urinary-Incontinence-2016.pdf>].
50. Imamura M, Abrams P, Bain C, Buckley B, Cardozo L, Cody J, et al. Systematic review and economic modelling of the effectiveness and cost-effectiveness of non-surgical treatments for women with stress urinary incontinence. *Health Technol Assess*. 2010;14(40):1-188, iii-iv.
51. Shamliyan T, Wyman J, Kane RL. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Nonsurgical Treatments for Urinary Incontinence in Adult Women: Diagnosis and Comparative Effectiveness. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012.
52. Hay-Smith EJ, Herderschee R, Dumoulin C, Herbison GP. Comparisons of approaches to pelvic floor muscle training for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(12):CD009508.
53. Boyle R, Hay-Smith EJ, Cody JD, Morkved S. Pelvic floor muscle training for prevention and treatment of urinary and faecal incontinence in antenatal and postnatal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:CD007471.



54. Haddow G, Watts R, Robertson J. Effectiveness of a pelvic floor muscle exercise program on urinary incontinence following childbirth. *Int J Evid Based Healthc.* 2005;3(5):103-46.
55. Van Kampen M, De Weerd W, Van Poppel H, Feys H, Castell CA, Stragier J, et al. Prediction of urinary continence following radical prostatectomy. *Urologia internationalis.* 1998;60(2):80-4.
56. Campbell SE, Glazener CM, Hunter KF, Cody JD, Moore KN. Conservative management for postprostatectomy urinary incontinence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;1:CD001843.
57. Fitz FF, Resende AP, Stupp L, Sartori MG, Girao MJ, Castro RA. Biofeedback for the treatment of female pelvic floor muscle dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J.* 2012;23(11):1495-516.
58. Bo K. Pelvic floor muscle training in treatment of female stress urinary incontinence, pelvic organ prolapse and sexual dysfunction. *World J Urol.* 2012;30(4):437-43.
59. Burns PA, Pranikoff K, Nochajski TH, Hadley EC, Levy KJ, Ory MG. A comparison of effectiveness of biofeedback and pelvic muscle exercise treatment of stress incontinence in older community-dwelling women. *Journal of gerontology.* 1993;48(4):M167-74.
60. Robinson D, Giarenis I, L. C. The medical management of refractory overactive bladder. *Maturitas.* 2013;74(4):386-90.
61. Giarenis I, Cardozo L. Management of refractory overactive bladder. *Minerva ginecologica.* 2013;65(1):41-52.
62. Gormley EA, Lightner DJ, Burgio KL, Chai TC, Clemens JQ, Culkin DJ, et al. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline. *J Urol.* 2012;188(6 Suppl):2455-63.
63. Syan R, Brucker BM. Guideline of guidelines: urinary incontinence. *BJU Int.* 2016;117(1):20-33.
64. Ouslander JG. Management of overactive bladder. *N Engl J Med.* 2004;350(8):786-99.



65. Burgio KL, Whitehead WE, Engel BT. Urinary incontinence in the elderly. Bladder-sphincter biofeedback and toileting skills training. *Annals of internal medicine*. 1985;103(4):507-15.
66. de Groat WC. A neurologic basis for the overactive bladder. *Urology*. 1997;50(6A Suppl):36-52; discussion 3-6.
67. Burgio KL, Goode PS, Richter HE, Markland AD, Johnson TM, 2nd, Redden DT. Combined behavioral and individualized drug therapy versus individualized drug therapy alone for urge urinary incontinence in women. *J Urol*. 2010;184(2):598-603.
68. Booth J, Hagen S, McClurg D, Norton C, MacInnes C, Collins B, et al. A feasibility study of transcutaneous posterior tibial nerve stimulation for bladder and bowel dysfunction in elderly adults in residential care. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(4):270-4.
69. de Wall LL, Heesakkers JP. Effectiveness of percutaneous tibial nerve stimulation in the treatment of overactive bladder syndrome. *Res Rep Urol*. 2017;9:145-57.
70. Schreiner L, dos Santos TG, Knorst MR, da Silva Filho IG. Randomized trial of transcutaneous tibial nerve stimulation to treat urge urinary incontinence in older women. *Int Urogynecol J*. 2010;21(9):1065-70.
71. Yoong W, Shah P, Dadswell R, Green L. Sustained effectiveness of percutaneous tibial nerve stimulation for overactive bladder syndrome: 2-year follow-up of positive responders. *Int Urogynecol J*. 2013;24(5):795-9.
72. BRASIL. Ministério da Saúde. Relatório nº 467 - Antimuscarínicos (oxibutinina, tolterodina, solifenacina e darifenacina) para o tratamento da Incontinência Urinária de Urgência. Portaria SCTIE nº 34/2019 - Publicada em 28/06/2019. In: DGITIS, editor. Brasília, DF2019.
73. BRASIL. Ministério da Saúde. Relatório nº 466 - Mirabegrona para o tratamento de incontinência urinária de urgência (IUU). Portaria SCTIE nº 34/2019 - Publicada em 28/06/2019. In: DGITIS, editor. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2019.
74. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº375, de 10 de novembro de 2009. Aprova o roteiro a ser utilizado na elaboração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas no âmbito da Secretaria de Atenção à Saúde. In: Ministério da Saúde, editor. Brasília2009.
75. Shea BJ RB, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. . AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that



include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *Bmj*. 2017;358:j4008.

76. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. The Cochrane Collaboration. 2011.

77. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. 2013.

78. Whiting PF, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, Leeflang MM, Sterne JA, Bossuyt PM. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of internal medicine*. 2011;155(8):529-36.

79. Obloza A, Kirby J, Yates D, Toozs-Hobson P. Indirect treatment comparison (ITC) of medical therapies for an overactive bladder. *Neurourology and Urodynamics*. 2017;36(7):1824-31.

80. Sebastianelli A, Russo GI, Cimino S, Salvi M, Spatafora P, Tasso G, et al. A systematic review and meta-analysis on the efficacy and safety of mirabegron 50 mg and 100 mg vs. tolterodine and placebo for overactive bladder/storage luts. *Neurourology and Urodynamics*. 2017;36:S302-S4.

81. Fonseca AM, Meinberg MF, Monteiro MV, Roque M, Haddad JM, Castro RA. The Effectiveness of Anticholinergic Therapy for Overactive Bladders: Systematic Review and Meta-Analysis. *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia : revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia*. 2016;38(11):564-75.

82. Owen R, Abrams K, Bujkiewicz S, Jordan C, Meteyard K, Tincello D. Comparative efficacy, safety and tolerability of interventions for idiopathic detrusor overactivity and overactive bladder in adults: A comprehensive systematic review and network meta-analysis. *Neurourology and Urodynamics*. 2016;35:S444-S6.

83. Reynolds WS, McPheeters M, Blume J, Surawicz T, Worley K, Wang L, et al. Comparative effectiveness of anticholinergic therapy for overactive bladder in women: A systematic review and meta-analysis. *Obstetrics and Gynecology*. 2015;125(6):1423-32.

84. Luo D, Liu L, Han P, Wei Q, Shen H. Solifenacin for overactive bladder: A systematic review and meta-analysis. *International Urogynecology Journal*. 2012;23(8):983-91.



85. Madden T, Nambiar A, Lucas M. Systematic review and meta-analysis examining the cure rates of antimuscarinic drugs used to treat urgency urinary incontinence. *Neurourology and Urodynamics*. 2012;31(6):763.
86. Odeyemi A, Hart WM, Nazir J. A systematic review and meta-analysis of solifenacin succinate versus trospium chloride for overactive bladder. *Value in Health*. 2012;15(4):A153.
87. Gratzke C, Van Maanen R, Chapple C, Abrams P, Herschorn S, Robinson D, et al. Long-term combination treatment with solifenacin and mirabegron is effective and well tolerated in patients with overactive bladder. *Journal of Urology*. 2017;197(4):e607.
88. Kuo HC, Lin HH, Yu HJ, Cheng CL, Hung MJ, Lin ATL. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study of mirabegron in a Taiwanese population with overactive bladder and comparison with other clinical trials. *Urological Science*. 2015;26(1):41-8.
89. Wu T, Duan X, Cao CX, Peng CD, Bu SY, Wang KJ. The role of mirabegron in overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. *Urol Int*. 2014;93(3):326-37.
90. Cui Y, Zong H, Yang C, Yan H, Zhang Y. The efficacy and safety of mirabegron in treating OAB: a systematic review and meta-analysis of phase III trials. *Int Urol Nephrol*. 2013;46(1):275-84.
91. Salvi M, Sebastianelli A, Russo GI, Spatafora P, Carini M, Serni S, et al. Safety profile and discontinuation of mirabegron 50 mg, mirabegron 100 mg and tolterodine 4 mg for patients with overactive bladder/storage luts: A systematic review and meta-analysis. *Neurourology and Urodynamics*. 2017;36:S30-S1.
92. Chapple C, Khullar V, Nitti VW, Frankel J, Herschorn S, Kaper M, et al. Efficacy of the β 3-adrenoceptor agonist mirabegron for the treatment of overactive bladder by severity of incontinence at baseline: A post hoc analysis of pooled data from three randomised phase 3 trials. *European Urology*. 2015;67(1):11-4.
93. Tubaro A, Batista JE, Nitti VW, Herschorn S, Chapple CR, Blauwet MB, et al. Efficacy and safety of daily mirabegron 50 mg in male patients with overactive bladder: A critical analysis of five phase III studies. *Therapeutic Advances in Urology*. 2017;9(6):137-54.
94. Sand P, Khullar V, Cardozo L, Koelbl H, Salvatore S, Blauwet M, et al. Efficacy of mirabegron for the treatment of overactive bladder in female patients: Prospective pooled analysis of 3 randomised phase 3 trials. *International Urogynecology Journal and Pelvic Floor Dysfunction*. 2013;24:S10-S2.



95. Drake MJ, Nitti VW, Ginsberg DA, Brucker BM, Hepp Z, McCool R, et al. Comparative assessment of the efficacy of onabotulinumtoxinA and oral therapies (anticholinergics and mirabegron) for overactive bladder: A systematic review and network meta-analysis. *BJU International*. 2017.
96. Maman K, Aballea S, Nazir J, Desroziers K, Neine ME, Siddiqui E, et al. Comparative efficacy and safety of medical treatments for the management of overactive bladder: a systematic literature review and mixed treatment comparison. *Eur Urol*. 2014;65(4):755-65.
97. Freemantle N, Ginsberg DA, McCool R, Fleetwood K, Arber M, Khalaf K, et al. Comparative assessment of onabotulinumtoxinA and mirabegron for overactive bladder: an indirect treatment comparison. *BMJ open*. 2016;6(2):e009122.
98. Yamaguchi O, Marui E, Igawa Y, Takeda M, Nishizawa O, Ikeda Y, et al. Efficacy and Safety of the Selective beta3 -Adrenoceptor Agonist Mirabegron in Japanese Patients with Overactive Bladder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Finding Study. Lower urinary tract symptoms. 2015;7(2):84-92.
99. Khullar V, Amarenco G, Angulo JC, Blauwet MB, Nazir J, Odeyemi IA, et al. Patient-reported outcomes with the β 3-adrenoceptor agonist mirabegron in a phase III trial in patients with overactive bladder. *Neurourology and Urodynamics*. 2015;35(8):987-94.
100. Khullar V, Amarenco G, Angulo JC, Cambroner J, Høye K, Milsom I, et al. Efficacy and tolerability of mirabegron, a β 3-adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: Results from a randomised European-Australian phase 3 trial. *European Urology*. 2013;63(2):283-95.
101. Herschorn S, Barkin J, Castro-Diaz D, Frankel JM, Espuna-Pons M, Gousse AE, et al. A phase III, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre study to assess the efficacy and safety of the beta(3) adrenoceptor agonist, mirabegron, in patients with symptoms of overactive bladder. *Urology*. 2013;82(2):313-20.
102. Herschorn S, Chapple CR, Abrams P, Arlandis S, Mitcheson D, Lee KS, et al. Efficacy and safety of combinations of mirabegron and solifenacin compared with monotherapy and placebo in patients with overactive bladder (SYNERGY study). *BJU International*. 2017.
103. Robinson D, Kelleher C, Staskin D, Mueller ER, Falconer C, Wang J, et al. Patient-reported outcomes from SYNERGY, a randomized, double-blind, multicenter study evaluating combinations of mirabegron and solifenacin compared with monotherapy and placebo in OAB patients. *Neurourology and Urodynamics*. 2017.



104. Drake MJ, Chapple C, Esen AA, Athanasiou S, Cambronero J, Mitcheson D, et al. Efficacy and Safety of Mirabegron Add-on Therapy to Solifenacin in Incontinent Overactive Bladder Patients with an Inadequate Response to Initial 4-Week Solifenacin Monotherapy: A Randomised Double-blind Multicentre Phase 3B Study (BESIDE). *European Urology*. 2016;70(1):136-45.
105. MacDiarmid S, Al-Shukri S, Barkin J, Herschorn S, Fianu-Jonasson A, Grise P, et al. Mirabegron as Add-On Treatment to Solifenacin in Patients with Incontinent Overactive Bladder and an Inadequate Response to Solifenacin Monotherapy. *Journal of Urology*. 2016;196(3):809-18.
106. Batista JE, Kölbl H, Herschorn S, Rechberger T, Cambronero J, Halaska M, et al. The efficacy and safety of mirabegron compared with solifenacin in overactive bladder patients dissatisfied with previous antimuscarinic treatment due to lack of efficacy: Results of a noninferiority, randomized, phase IIIb trial. *Therapeutic Advances in Urology*. 2015;7(4):167-79.