

Bexiga Hiperativa: Tratamento Farmacológico

Autoria: Sociedade Brasileira de Urologia

Elaboração Final: 28 de junho de 2006

Participantes: Damião R, Carrerette FB, Truzzi JCCI, Almeida FG

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Revisão da literatura.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

C: Relatos de casos (estudos não controlados).

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

OBJETIVO:

Descrever as principais recomendações no tratamento farmacológico da bexiga hiperativa.

CONFLITO DE INTERESSE:

Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 6.

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Existem várias drogas utilizadas para o tratamento da bexiga hiperativa. A maioria teve sua indicação baseada em observações clínicas de pouca consistência. Muitas drogas têm efeito próximo ao placebo e outras com efeitos clínicos comprovados apresentam eventos adversos que dificultam sua utilização clínica. Outro problema importante é a necessidade de tratamentos de longa duração, o que dificulta a utilização de determinadas drogas e eleva o índice de abandono do tratamento, seja pelos eventos adversos ou pelo custo¹(D).

ANTICOLINÉRGICOS

As contrações vesicais são decorrentes do estímulo colinérgico dos receptores muscarínicos M_2 e M_3 . Os anticolinérgicos provocam inibição destes receptores, diminuindo a amplitude das contrações, aumentando o volume da primeira contração e a capacidade funcional da bexiga²(C). Uma revisão sistemática de 32 trabalhos, com 6.800 pacientes, comparou o efeito de seis tipos de anticolinérgicos com placebo (tolterodina – 11 estudos, oxibutinina – 10, trospium – 6, propiverine – 3, brometo de emepronium – 1 e brometo de propantelina – 1). Foi observado o risco relativo de 1,4, em favor dos anticolinérgicos, com melhora significativa da incontinência urinária, número de micções diárias, capacidade cistométrica e volume de desencadeamento da primeira contração involuntária. Os anticolinérgicos foram associados com o aumento no volume residual e xerostomia³(A)⁴(D). Essas drogas estão contra-indicadas nos casos de glaucoma de ângulo fechado, não operados, e em pacientes com risco de retenção urinária⁵(B). As principais drogas com efeito anticolinérgico são:

BROMETO DE PROPANTELINA

É uma amônia quaternária utilizada na dosagem de 7,5 a 60 mg, quatro vezes ao dia. Tem como efeito diminuir os episódios de urgência. Uma revisão de seis estudos controlados e randomizados mostrou uma resposta positiva, embora variada, confirmando sua indicação no tratamento da bexiga hiperativa⁶(A).

TROSPIUM

É uma amônia quaternária utilizada na dosagem de 20 mg, duas vezes ao dia. Em estudo duplo cego, controlado com

placebo, esta droga mostrou resultado positivo no tratamento da bexiga hiperativa⁷(A). Estudos randomizados e placebo controlados, comparando trospium com oxibutinina e tolterodina, mostraram semelhante eficácia e efeitos colaterais⁸(A). Entretanto, essa droga ainda não está disponível comercialmente em nosso meio.

TOLTERODINA

É um potente antagonista competitivo e não apresenta seletividade para receptores muscarínicos, mas parece ter mais efeito na bexiga do que na glândula salivar. É utilizada na dose de 1 a 2 mg, duas vezes ao dia. A tolterodina de liberação lenta é utilizada na dosagem de 4 mg, uma vez ao dia. Sua eficácia foi comprovada por vários estudos clínicos randomizados e placebo controlados, envolvendo um grande número de pacientes. Estudos mostraram que sua eficácia é comparável à oxibutinina, porém apresenta menos eventos adversos, principalmente xerostomia. A tolterodina é considerada uma droga de primeira linha no tratamento da bexiga hiperativa^{9,10}(A)⁴(D).

DARIFENACIM

É um antagonista dos receptores muscarínicos seletivo para os receptores M₃. Um estudo com 560 pacientes e seguimento de 12 semanas demonstrou melhora significativa dos sintomas relacionados à bexiga hiperativa. Apesar da sua seletividade, o índice de efeitos colaterais é elevado, atingindo cerca de metade dos pacientes¹¹(A). A dosagem é de 7,5 a 30 mg, uma vez ao dia¹²(B). Essa droga ainda não está disponível comercialmente em nosso meio.

SOLIFENACIN

É um antagonista dos receptores muscarínicos que demonstrou melhorar, significativamente, os sintomas de urgência, frequência e noctúria, nos pacientes com bexiga hiperativa¹³(B).

DROGAS COM AÇÃO NOS CANAIS DA MEMBRANA CELULAR

BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO

Dados recentes sugerem que a utilização oral destas drogas não é uma opção recomendável para o tratamento da bexiga hiperativa, sua utilização se resume na profilaxia da disreflexia autonômica^{4,14}(D).

DROGAS QUE ABREM OS CANAIS DE POTÁSSIO

Devido à sua ação na parede dos vasos sanguíneos ser predominante sobre a ação no detrusor, seu uso é contra-indicado no tratamento da bexiga hiperativa¹⁵(C)^{16,17}(D).

DROGAS COM AÇÃO MISTA

Estas drogas apresentam mais de um mecanismo de ação para inibir as contrações detrusoras.

OXIBUTININA

É uma amina terciária que, além do efeito antimuscarínico, apresenta também ação como relaxante muscular e anestésico local. Tem como efeito principal a inibição dos receptores M₁ e M₃. Apresenta uma eficácia comprovada em vários estudos, incluindo metanálises. Juntamente

com a tolterodina, é considerada uma droga de primeira escolha no tratamento da bexiga hiperativa^{3(A)18(D)}. A dosagem pode variar de 2,5 mg, duas vezes ao dia, a 5 mg, três vezes ao dia^{19(B)}. Cerca de 70% (17% a 93%) dos indivíduos referem eventos adversos. Destes, o principal é a xerostomia, que pode levar ao abandono do tratamento em até 45% dos casos^{20(D)}. A formulação de liberação lenta tem mostrado, em trabalhos controlados, a mesma eficácia que a droga de liberação rápida, porém com intensidade menor dos efeitos colaterais^{21(A)}.

Outras formas de utilização da oxibutinina foram propostas, como a instilação intravesical, supositórios (via retal) e a via transdérmica. Alguns estudos mostraram que estas vias de administração podem ser empregadas com benefícios, em casos selecionados^{22,23(C)}.

DICICLOMINA

É uma droga com ação antimuscarínica e relaxante muscular. Não existe, no momento, informação científica que sustente sua utilização clínica.

PROPIVERINA

É uma droga com ação anticolinérgica e antagonista do cálcio. Trabalhos clínicos randomizados e controlados mostraram sua eficácia como anticolinérgico para o tratamento da bexiga hiperativa^{3(A)}. Droga não disponível em nosso meio.

FLAVOXATO

Parece ter efeito como inibidor dos canais de cálcio e também apresenta propriedade anestésica local e inibidora da fosfodiesterase.

Não existe, no momento, informação científica que sustente sua utilização clínica.

BLOQUEADORES α -ADRENÉRGICOS

As drogas α -bloqueadoras têm efeito de melhora dos sintomas, do trato urinário inferior, relacionados à bexiga hiperativa, entretanto, não existe, no momento, informação científica que sustente sua utilização clínica.

AGONISTAS β -ADRENÉRGICOS

Parece que o estímulo β -adrenérgico tem efeito inibidor da hiperatividade vesical, entretanto, não há informação científica que corrobore para a sua utilização clínica no tratamento da bexiga hiperativa.

ANTIDEPRESSIVOS

Várias drogas antidepressivas têm demonstrado efeito clínico no tratamento da bexiga hiperativa, sendo a imipramina a droga mais utilizada para este propósito.

A imipramina na dose de 25 a 75 mg, uma vez ao dia, tem como mecanismo de ação o efeito antimuscarínico e o bloqueio da recaptção de serotonina e noradrenalina, que suportam sua utilização para o tratamento da bexiga hiperativa. Embora estudos tenham demonstrado o efeito benéfico desta droga^{24(A)25(B)}, eventos adversos, principalmente cardiovasculares, têm limitado seu uso^{26(D)}. Os riscos e benefícios da imipramina, no tratamento da bexiga hiperativa, ainda não estão bem esclarecidos para recomendar seu uso.

INIBIDORES DAS PROSTAGLANDINAS

Há evidências de que a indometacina melhora clinicamente pacientes com bexiga

hiperativa²⁷(B). Entretanto, a informação científica disponível não é consistente para sustentar sua utilização clínica.

ANÁLOGOS DA VASOPRESSINA

A desmopressina (DDAVP) é um análogo sintético da vasopressina com efeito antidiurético. Trabalhos recentes têm demonstrado sua ação na noctúria e poliúria do adulto. Poucos estudos citam sua utilização no tratamento coadjuvante da bexiga hiperativa²⁸(B). Existe risco de retenção hídrica e hiponatremia, principalmente no idoso.

OUTRAS DROGAS

DULOXETINA

A duloxetina é uma droga que atua na inibição da recaptação de serotonina e noradrenalina, que parece atuar nos neurônios pré-sinápticos do núcleo de Onuf, na medula sacra. Embora a duloxetina esteja sendo indicada para incontinência de esforço, estudos recentes têm demonstrado ação na incontinência mista, porém o uso nessas situações ainda está em fase de estudo²⁹(A).

CONFLITO DE INTERESSE

Almeida FG: recebe esporadicamente honorários por prestar consultoria às empresas AMS e Medtronic do Brasil.

REFERÊNCIAS

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology* 2003;61:37-49.
2. Jensen D Jr. Pharmacological studies of the uninhibited neurogenic bladder. II. The influence of cholinergic excitatory and inhibitory drugs on the cystometrogram of neurological patients with normal and uninhibited neurogenic bladder. *Acta Neurol Scand* 1981;64:175-95.
3. Herbison P, Hay-Smith J, Ellis G, Moore K. Effectiveness of anticholinergic drugs compared with placebo in the treatment of overactive bladder: systematic review. *BMJ* 2003;326:841-4.
4. Wein AJ. Pharmacological agents for the treatment of urinary incontinence due to overactive bladder. *Expert Opin Investig Drugs* 2001;10:65-83.
5. Kato K, Yoshida K, Suzuki K, Murase T, Gotoh M. Managing patients with an overactive bladder and glaucoma: a questionnaire survey of Japanese urologists on the use of anticholinergics. *BJU Int* 2005;95:98-101.
6. Thuroff JW, Bunke B, Ebner A, Faber P, de Geeter P, Hannappel J, et al. Randomized, double-blind, multicenter trial on treatment of frequency, urgency and incontinence related to detrusor hyperactivity: oxybutynin versus propantheline versus placebo. *J Urol* 1991;145:813-7.
7. Stohrer M, Bauer P, Giannetti BM, Richter R, Burgdorfer H, Murtz G. Effect of tiroprium chloride on urodynamic parameters in patients with detrusor hyperreflexia due to spinal cord injuries. A multicentre placebo-controlled double-blind trial. *Urol Int* 1991;47:138-43.
8. 30th Annual Meeting of the International Continence Society; 2000; Tampere, Finland. Abstracts. *Neurourol Urodyn* 2000;19:379-547.
9. Chancellor M, Freedman S, Mitcheson HD, Antoci J, Primus G, Wein A. Tolterodine, an effective and well tolerated treatment for urge incontinence and other overactive bladder symptoms. *Clin Drug Investig* 2000;19:83-91.
10. Van Kerrebroeck P, Kreder K, Jonas U, Zinner N, Wein A. Tolterodine once-daily: superior efficacy and tolerability in the treatment of the overactive bladder. *Urology* 2001;57:414-21.
11. Haab F, Stewart L, Dwyer P. Darifenacin, an M₃ selective receptor antagonist, is an effective and well-tolerated once-daily treatment for overactive bladder. *Eur Urol* 2004;45:420-9.
12. Chapple CR, Abrams P. Comparison of darifenacin and oxybutynin in patients with overactive bladder: assessment of ambulatory urodynamics and impact on salivary flow. *Eur Urol* 2005;48:102-9.
13. Abrams P, Swift S. Solifenacin is effective for the treatment of OAB dry patients: a pooled analysis. *Eur Urol* 2005;48:483-7.

14. Andersson KE. Treatment of overactive bladder: other drug mechanisms. *Urology* 2000;55(5A Suppl):51-7.
15. Komersova K, Rogerson JW, Conway EL, Lim TC, Brown DJ, Krum H, et al. The effect of levromakalim (BRL 38227) on bladder function in patients with high spinal cord lesions. *Br J Clin Pharmacol* 1995;39:207-9.
16. Fovaeus M, Andersson KE, Hedlund H. The action of pinacidil in the isolated human bladder. *J Urol* 1989;141:637-40.
17. Nurse DE, Restorick JM, Mundy AR. The effect of cromakalim on the normal and hyper-reflexic human detrusor muscle. *Br J Urol* 1991;68:27-31.
18. Andersson KE, Appell R, Cardozo LD, Chapple C, Drutz HP, Finkbeiner AE, et al. The pharmacological treatment of urinary incontinence. *BJU Int* 1999; 84:923-47.
19. Amarenco G, Marquis P, McCarthy C, Richard F. Quality of life of women with stress urinary incontinence with or without pollakiuria. *Presse Med* 1998;27:5-10.
20. Thuroff JW, Chartier-Kastler E, Corcus J, Humke J, Jonas U, Palmtag H, et al. Medical treatment and medical side effects in urinary incontinence in the elderly. *World J Urol* 1998;16(Suppl 1):S48-61.
21. Versi E, Appell R, Mobley D, Patton W, Saltzstein D. Dry mouth with conventional and controlled-release oxybutynin in urinary incontinence. The Ditropan XL Study Group. *Obstet Gynecol* 2000;95:718-21.
22. 27th Annual Meeting of the International Continence Society; 1997; Yokohama, Japan. Abstracts. *Neurourol Urodyn* 1997;16:343-518.
23. Brendler CB, Radebaugh LC, Mohler JL. Topical oxybutynin chloride for relaxation of dysfunctional bladders. *J Urol* 1989;141:1350-2
24. Martin MR, Schiff AA. Fluphenazine/nortriptyline in the irritable bladder syndrome. A double-blind placebo controlled study. *Br J Urol* 1984;56:178-9.
25. Lose G, Jorgensen L, Thunedborg P. Doxepin in the treatment of female detrusor overactivity: a randomized double-blind crossover study. *J Urol* 1989;142:1024-6.
26. Baldessarini KJ. Drugs in the treatment of psychiatric disorders. In: Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F, eds. *The pharmacological basis of therapeutics*. 7th ed. London:McMillan Publishing; 1985. p.387-445.
27. Cardozo LD, Stanton SL, Robinson H, Hole D. Evaluation of flurbiprofen in detrusor instability. *Br Med J* 1980;280:281-2.
28. Kinn AC, Larsson PO. Desmopressin: a new principle for symptomatic treatment of urgency and incontinence in patients with multiple sclerosis. *Scand J Urol Nephrol* 1990;24:109-12.
29. Kinchen KS, Obenchain R, Swindle R. Impact of duloxetine on quality of life for women with symptoms of urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2005;16:337-44.