

## Incontinência Urinária de Esforço: Tratamento Farmacológico da Insuficiência Esfincteriana

*Autoria: Sociedade Brasileira de Urologia*

---

**Elaboração Final:** 27 de junho de 2006

**Participantes:** Palma PCR, Bezerra CA, Alves RS, Dambros M

---

---

*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:**

Oferecer um guia prático, adequado à realidade brasileira, destacando as melhores evidências disponíveis relacionadas à incontinência urinária de esforço: tratamento farmacológico da insuficiência esfinteriana.

## **CONFLITO DE INTERESSE:**

Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 9.

## INTRODUÇÃO

A incontinência urinária de esforço é responsável por 49% (variando de 24% a 75%) dos casos de incontinência urinária que afetam a população feminina entre 18 e 90 anos<sup>1</sup>(B). Várias opções terapêuticas podem ser propostas para as pacientes, desde forros perineais, exercícios do assoalho pélvico, medicamentos e tratamento cirúrgico.

Nesta diretriz, nos referimos à incontinência urinária de causa uretral, especificamente à insuficiência esfinteriana.

Embora não se conheça a participação de cada problema, como insuficiência esfinteriana ou perda de suporte uretral, na intensidade da perda urinária, admite-se que toda paciente incontinente possua algum grau de deficiência intrínseca, portanto, postula-se que o tratamento medicamentoso tenha um papel relevante. Por essa razão, o tratamento medicamentoso fundamenta-se em drogas utilizadas para aumentar a pressão de fechamento da uretra.

A uretra é constituída de músculo liso, tecido conectivo, plexos vasculares submucosos, mucosa e músculo estriado. Todos esses componentes, em conjunto, mantêm uma pressão de fechamento uretral suficiente para resistir à pressão intravesical em repouso e garantir a continência urinária. As mulheres com incontinência urinária de esforço, além da perda de suporte uretral, apresentam diferentes níveis de comprometimento desses componentes, principalmente na uretra média, onde se encontra o músculo estriado (também chamado rabdoesfíncter), levando à insuficiência esfinteriana intrínseca.

Os medicamentos utilizados para tratamento da insuficiência esfinteriana intrínseca agem em diferentes componentes da uretra e estão classificados no quadro 1. Revisamos os efeitos dos diferentes tratamentos e verificamos quais os níveis de evidência para cada droga proposta e estudada.

O tratamento farmacológico da incontinência urinária de esforço se baseia no conhecimento do predomínio dos receptores  $\alpha$ -adrenérgicos,  $\alpha_1$ , na uretra e no colo vesical, bem como a neuromodulação farmacológica da norepinefrina e serotonina<sup>2</sup>(D).

O estímulo dos receptores  $\alpha$ -adrenérgicos leva predominantemente à contração da musculatura lisa. Além disso, a neuromodulação da norepinefrina e da serotonina aumenta o tônus do rabdoesfincter. Infelizmente, a uroseletividade dos medicamentos é baixa, o que acarreta efeitos adversos que podem limitar o seu uso. A escolha do medicamento depende de várias características de maior ou menor significado (Figura 1).

Medicamentos usados incluem estrogênios empregados na terapia de reposição hormonal, agonistas  $\alpha$ -adrenérgicos, antidepressivos tricíclicos e inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina. Outras drogas menos empregadas são os antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos agonistas adrenérgicos  $\beta_2$  (Quadro 1).



**Quadro 1**

**CLASSIFICAÇÃO E LOCAL DE AÇÃO DAS PRINCIPAIS DROGAS INVESTIGADAS PARA O TRATAMENTO DA INCONTINÊNCIA URINÁRIA DE ESFORÇO**

Medicamento	Classe	Local de ação
Efedrina	Agonista $\alpha$ e $\beta$ adrenérgico	Músculo liso uretral
Norepinefrina	Agonista $\alpha$ adrenérgico	Músculo liso uretral
Propranolol	Antagonista $\beta$ adrenérgico	Músculo liso uretral
Clembuterol	Agonista $\beta_2$ adrenérgico	Músculo liso uretral
Imipramina	Inibidor da recaptação da serotonina	Músculo liso uretral e estriado
Duloxetina	Inibidor da recaptação da serotonina	(?)
Estrogênio	Hormônio	Músculo estriado e SNC
		Músculo liso uretral, mucosa

## ESTRÓGENOS

O uso de estrógenos para o tratamento da incontinência urinária de esforço foi um assunto controverso no passado. A dosagem ideal, a via de administração e a duração do tratamento nunca foram claramente estabelecidos.

## MECANISMO DE AÇÃO

O trato genital e urinário feminino têm uma origem embriológica comum e ambos são sensíveis a mudanças nos níveis séricos dos hormônios sexuais.

Em mulheres que se encontram no período da pós-menopausa, tem sido sugerido que a terapia de reposição hormonal aumenta a pressão de fechamento uretral, bem como o número de células epiteliais na bexiga e na uretra. Os estrógenos podem também potencializar a resposta aos agonistas dos receptores  $\alpha$ -adrenérgicos pelo incremento da densidade e sensibilidade dos receptores  $\alpha$ -adrenérgicos.

## EFICÁCIA

Os primeiros estudos a respeito dos efeitos clínicos do estradiol no tratamento da incontinência urinária de esforço foram controversos. Em um grande número de estudos, pacientes apresentaram melhora clínica dos sintomas, mas isto pode ser devido ao fato que os estrogênios melhoram o sentimento de bem-estar.

Revisão sistemática realizada em 2003, analisando 28 estudos, com uma amostra total de 2926 mulheres, concluiu que os estrógenos foram superiores (50%) ao placebo (25%) com relação a critérios subjetivos de cura e melhora. Apesar da revisão sugerir que a estrogenoterapia é eficiente, a evidência é fraca tendo em vista os pequenos tamanhos de amostra dos trabalhos analisados, assim como as diferenças nas associações, dosagens e duração dos tratamentos. Os autores concluíram que seriam necessários ensaios clínicos controlados com tamanho de amostra adequado<sup>3</sup>(A).

No estudo *Women's Health Initiative*, publicado em 2003, 16608 pacientes menopausadas com idade variando de 50 a 79 anos e com útero intacto foram randomizadas para receber estrógenos conjugados (0,625 mg/dia) associados a medroxiprogesterona (2,5 mg/dia) ou placebo e foram acompanhadas durante cinco anos. A pesquisa concluiu que uso de estrógenos

eleva o risco de câncer de mama, dificulta o diagnóstico fazendo com que a doença seja detectada em fases mais avançadas e aumenta a proporção de mamografias alteradas; estas alterações superaram os potenciais benefícios<sup>4</sup>(A) do tratamento.

O estudo *Heart Estrogen/Progestin Replacement Study*, que avaliou 1525 pacientes com doença coronariana, concluiu que a associação estrógeno/progestágenos aumentou a incidência de incontinência urinária em mulheres cardiopatas<sup>5</sup>(A), sugerindo um efeito inverso ao desejado nessa população particular. Estes achados, contudo, não podem ser extrapolados para toda a população de mulheres menopausadas.

Estudo derivado do *Women's Health Initiative* envolveu 27347 mulheres na pós-menopausa, das quais 23296 puderam ser avaliadas quanto a sintomas de incontinência urinária, antes e após um ano de tratamento. O trabalho evidenciou que estrógenos, associados ou não a progestágenos, aumentam o risco de aparecimento da incontinência urinária em mulheres continentas e pioram a perda das incontinentes. Portanto, esses tratamentos não previnem e nem melhoram a incontinência urinária<sup>6</sup>(A). A vantagem deste estudo é que, dados sua amplitude e desenho científico, as suas conclusões podem ser generalizadas para a maioria das mulheres na pós-menopausa. Portanto, os estrógenos, utilizados por via oral, não apresentam indicação no tratamento da incontinência urinária de esforço. Faltam dados para avaliar o papel do tratamento tópico.

## AGONISTAS DOS RECEPTORES $\alpha$ -ADRENÉRGICOS

O papel dos agonistas  $\alpha$ -adrenérgicos no tratamento da incontinência urinária de esforço não está bem estabelecido.

Poucos ensaios clínicos controlados e randomizados estão disponíveis para avaliar a eficácia deste tratamento.

## MECANISMO DE AÇÃO

Receptores simpáticos  $\alpha$ -adrenérgicos são localizados principalmente no colo vesical e uretra proximal, sendo ativados pelo neurotransmissor norepinefrina. O tratamento com agonistas dos receptores  $\alpha$ -adrenérgicos estimula a contração da musculatura uretral, aumentando a pressão de fechamento da uretra.

## EFICÁCIA

Estudos clínicos randomizados têm relatado que a fenilpropanolamina e a epinefrina teriam alguma eficácia no tratamento da incontinência urinária de esforço. A maioria dos trabalhos utiliza a dose de 50 mg de fenilpropanolamina, duas vezes ao dia. Alguns estudos têm empregado estes agonistas em associação com estradiol, exercícios do assoalho pélvico e estimulação da musculatura perineal. Pesquisas clínicas têm mostrado que o uso de estrógenos em combinação com fenilpropanolamina resulta em melhores resultados do que os alcançados com o uso das drogas isoladamente. Por outro lado, também existem estudos que não evidenciam claramente essa diferença na eficácia<sup>7</sup>(D).

Revisão sistemática da literatura identificou apenas 15 trabalhos controlados e randomizados analisando a eficácia do tratamento com essas drogas e revelou que as evidências existentes são fracas<sup>8</sup>(A). Revelam que, durante o tratamento, os  $\alpha$ -adrenérgicos são melhores que o placebo na redução dos episódios de perda urinária, porém a maioria dos trabalhos relata apenas

melhora subjetiva, sem alcançar a cura dos sintomas. Não há evidências de que diferentes doses possam alterar esse resultado. A evidência disponível é insuficiente para confirmar o sinergismo da associação com estrógenos.

Nenhuma conclusão em relação à superioridade da associação com fisioterapia do assoalho pélvico pode ser feita à luz das evidências disponíveis.

Todos os trabalhos analisados relataram eventos adversos, entretanto, algumas vezes não havia diferença significativa em relação ao placebo devido ao pequeno tamanho das amostras. A maioria dos efeitos colaterais era leve, porém raros casos de arritmia, hipertensão e acidente vascular cerebral foram descritos.

Portanto, diante das fracas evidências de eficácia e da falta de avaliação adequados dos efeitos colaterais, a utilização de  $\alpha$ -agonistas na incontinência urinária de esforço deve ser vista com reservas, mesmo em associação com estrógenos ou fisioterapia. A *International Consultation on Incontinence* também não recomendou a utilização dessa classe farmacológica.

## ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES $\beta$ -ADRENÉRGICOS

A base teórica para a utilização dos  $\beta$ -bloqueadores seria que o bloqueio dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos potencializaria a atividade da noradrenalina nos alfa receptores. O uso do propranolol na incontinência urinária de esforço foi avaliado em dois trabalhos abertos<sup>9,10</sup>(C), com resultados pouco convincentes. Não existem estudos controlados que justifiquem seu uso na incontinência urinária de esforço.

## AGONISTAS DOS RECEPTORES $\beta$ -ADRENÉRGICOS

O clenbuterol é um agonista  $\beta_2$  utilizado como broncodilatador e que mostrou capacidade de elevar a pressão de fechamento uretral e melhorar a incontinência urinária de esforço em estudos iniciais.

### MECANISMO DE AÇÃO

Os estudos têm sugerido que o emprego de agonistas dos receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos poderia aumentar o tônus do esfíncter uretral estriado por potencializar a ação da acetilcolina na junção neuromuscular. Estes agonistas apresentam também ação relaxante do músculo liso detrusor, durante a fase de enchimento vesical; entretanto, o impacto no tratamento da incontinência urinária de esforço foi pouco investigado.

### EFICÁCIA

Dois ensaios clínicos merecem ser citados. O primeiro avaliou 165 mulheres com incontinência urinária de esforço em estudo duplo-cego e randomizado, controlado com placebo. O grupo experimental recebeu 20 mg de clenbuterol, duas vezes ao dia, durante 12 semanas. A melhora subjetiva em qualquer grau ocorreu em 56 das 77 (73%) pacientes tratadas e em 48 das 88 (55%) do grupo placebo, com aumento médio da PMFU de 3,3 cmH<sub>2</sub>O. O segundo estudo avaliou, prospectivamente, 61 pacientes randomizadas em três grupos: clenbuterol, fisioterapia e ambos<sup>11</sup>(A). A melhora subjetiva ocorreu em 76%, 52% e 89%, respectivamente, sugerindo que a associação é superior à monoterapia. Apesar de serem estu-

dos controlados, a avaliação dos resultados foi baseada em critérios subjetivos ou de baixa acurácia para tratamentos de incontinência urinária de esforço, constituindo-se em evidências fracas.

## ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS

### MECANISMO DE AÇÃO

Antidepressivos tricíclicos são propostos no tratamento da incontinência urinária de esforço devido as suas propriedades  $\alpha$ -adrenérgicas periféricas. Uma teoria é que eles inibem a recaptção da noradrenalina nas terminações nervosas adrenérgicas da uretra. Isto poderia melhorar os efeitos contráteis da noradrenalina no músculo liso uretral.

### EFICÁCIA

Não existem estudos prospectivos e randomizados de boa qualidade para avaliar a eficácia desses agentes. Poucos estudos abertos foram publicados. Uma publicação avaliando 30 pacientes com incontinência urinária de esforço, recebendo 75 mg de imipramina diários, relatou melhora subjetiva em 21 pacientes e aumento da PMFU de 34 para 48 mmHg<sup>12</sup>(C). Outro trabalho avaliou 40 mulheres, também recebendo 75 mg de imipramina por dia, com teste de absorvente de 20 minutos e estudo urodinâmico incluindo perfil pressórico uretral. Observou-se melhora em 60% das pacientes<sup>13</sup>(C). Quanto a efeitos colaterais, são bem conhecidos e graves a xerostomia, borramento da visão, constipação intestinal, retenção urinária e hipotensão postural. Portanto, as evidências também são insuficientes para oferecer uma recomendação segura.

## INIBIDORES DA RECAPTAÇÃO DA SEROTONINA E NOREPINEFRINA

As monoaminas, serotonina e noradrenalina, estão claramente envolvidas no funcionamento do músculo liso e estriado da uretra. Diante disto, estes neurotransmissores têm sido investigados como potenciais alvos para o tratamento das disfunções miccionais.

Recentemente, inibidores da recaptação das monoaminas, uma nova geração de antidepressivos com menos efeitos colaterais que os tricíclicos, têm sido investigados como agentes terapêuticos nas disfunções miccionais.

A duloxetine, um componente com papel inibidor da recaptação da serotonina e da noradrenalina, vem sendo empregado em estudos clínicos controlados para o tratamento da incontinência urinária de esforço em mulheres, bem como no tratamento da depressão. Outro inibidor, o venlafaxina, tem sido estudado em animais. Porém, paradoxalmente, quando utilizado em mulheres continentemente para tratamento da depressão levou ao aparecimento de incontinência urinária em alguns casos.

### MECANISMO DE AÇÃO

Estudos têm demonstrado que a duloxetine apresenta efeitos sobre a bexiga e esfíncter, que são mediados centralmente por meio da via sensitiva aferente e motora eferente. Os efeitos sobre os músculos detrusor e estriado esfíncteriano são mediados pelo prolongamento do tempo de ação da serotonina e noradrenalina nas vesículas sinápticas, o que resulta em elevados níveis destas monoaminas nas terminações nervosas.

Estudos em animais com duloxetine demonstraram um aumento na estimulação do nervo pudendo para o músculo estriado do esfíncter uretral, detectado por aumento da atividade eletromiográfica na fase de enchimento vesical do ciclo miccional. Por outro lado, diferentemente dos outros antidepressivos e dos medicamentos  $\alpha$ -adrenérgicos, que mantêm o tônus sempre elevado, essa droga possui um efeito balanceado nas terminações, o que preserva o sinergismo da micção, pois, durante o esvaziamento, é bloqueado o efeito sobre o nervo pudendo, permitindo relaxamento esfíncteriano adequado e coordenado<sup>14</sup>(C).

### EFICÁCIA

Estudos bem desenhados avaliando a eficácia da duloxetine foram publicados recentemente. Em estudo norte-americano<sup>15</sup>(A), foram tratadas 683 mulheres portadoras de incontinência urinária de esforço com duloxetine (80mg/dia), durante 12 semanas. As pacientes foram avaliadas em relação à frequência dos episódios de perda urinária e à aplicação de um questionário de qualidade de vida (I-QOL) e os resultados podem ser vistos na tabela 1. A duloxetine foi mais eficaz na redução de pelo menos 50% dos episódios de perda urinária e na melhora do índice de qualidade de vida.

A eficácia clínica foi também comprovada em um estudo prospectivo, controlado, randomizado e duplo cego, que incluiu 109 pacientes com incontinência urinária de esforço que aguardavam cirurgia<sup>16</sup>(A). Os critérios de avaliação foram taxa de redução de 50% ou mais nos episódios de perda urinária, questionário de qualidade de vida e desejo de ser submetida a cirurgia. Sessenta por cento das pacientes tiveram redução de pelo menos 50% dos episódios

Tabela 1

Resultados de um estudo envolvendo 683 mulheres portadoras de incontinência urinária de esforço de vários graus de gravidade, tratados com duloxetina		
	Decréscimo nos episódios de perda urinária	Melhora no I-QOL
Duloxetina	50%	11,0
Placebo	27%	6,8
Valor do	< 0,01	< 0,01

de incontinência após duas semanas de tratamento em contraste com 27% no grupo controle. O escore de qualidade de vida subiu 10,6 pontos, no grupo tratado e apenas 2,4, no grupo controle. Dez (20%) das 49 pacientes tratadas com duloxetina desistiram da cirurgia, contra nenhuma no grupo placebo.

Finalmente, um terceiro estudo multicêntrico<sup>17(A)</sup>, envolvendo países da Europa, Austrália, África e América do Sul, foi realizado com 458 mulheres, de 27 a 79 anos. O ensaio clínico foi randomizado e controlado com placebo, a exemplo dos anteriores, revelando eficácia favorável em pacientes com incontinência urinária de esforço.

Quanto a efeitos colaterais, entre eles náusea, que levaram ao abandono do tratamento, foram mais freqüentes com a duloxetina. O índice de descontinuação em virtude de efeitos adversos foi 1,7%, para o placebo e 17,2, para a duloxetina. Entretanto, os efeitos foram leves ou

moderados na maioria dos casos e desapareceram após um mês em 86% das pacientes que continuaram tomando o medicamento.

Portanto, existem evidências de boa qualidade sugerindo que a Duloxetina tem eficácia favorável no tratamento da incontinência urinária de esforço em relação ao placebo, beneficiando até 60% de mulheres com perda importante. Entretanto, seguimento de longo prazo ainda não foi apresentado e aguardam-se publicações com outras avaliações objetivas como testes de absorventes. A droga ainda não está disponível no Brasil.

#### CONFLITO DE INTERESSE

Palma PCR: recebeu honorários por participação de estudo como pesquisador clínico do laboratório Lilly. Bezerra CA: recebeu honorários por apresentação de palestras durante o período em que participou como pesquisador do laboratório Lilly.

## REFERÊNCIAS

1. Thomas TM, Plymat KR, Blannin J, Meade TW. Prevalence of urinary incontinence. *Br Med J* 1980;281:1243-5.
2. Thor KB, Donatucci C. Central nervous system control of the lower urinary tract: new pharmacological approaches to stress urinary incontinence in women. *J Urol* 2004;172:27-33.
3. Moehrer B, Hextall A, Jackson S. Oestrogens for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(2):CD001405.
4. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003;289:3243-53.
5. Grady D, Brown JS, Vittinghoff E, Applegate W, Varner E, Snyder T. Postmenopausal hormones and incontinence: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *HERS Research Group. Obstet Gynecol* 2001;97:116-20.
6. Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE, Handa VL, Barnabei VM, Iglesia C, et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *JAMA* 2005;293:935-48.
7. Kinn AC, Lindskog M. Estrogens and phenylpropanolamine as a combined treatment for stress incontinence in postmenopausal women. 15<sup>th</sup> Annual Meeting of the International Continence Society; 1985. p.401-2.
8. Alhasso A, Glazener C, Pickard R, N'Dow J. Adrenergic drugs for urinary incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(3):CD001842.
9. Gleason DM, Reilly RJ, Bottaccini MR, Pierce MJ. The urethral continence zone and its relation to stress incontinence. *J Urol* 1974;112:81-8.
10. Kaisary AV. Beta adrenoceptor blockade in the treatment of female urinary stress incontinence. *J Urol (Paris)* 1984;90:351-3.
11. Ishiko O, Ushiroyama T, Saji F, Mitsuhashi Y, Tamura T, Yamamoto K, et al. beta(2)-adrenergic agonists and pelvic floor exercises for female stress incontinence. *Int J Gynaecol Obstet* 2000;71:39-44.
12. Gilja I, Radej M, Kovacic M, Parazajder J. Conservative treatment of female stress incontinence with imipramine. *J Urol* 1984;132:909-11.
13. Lin HH, Sheu BC, Lo MC, Huang SC. Comparison of treatment outcomes for imipramine for female genuine stress incontinence. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:1089-92.
14. Thor KB, Katofiasc MA. Effects of duloxetine, a combined serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, on central neural control of lower urinary tract

- function in the chloralose-anesthetized female cat. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;274:1014-24.
15. Dmochowski RR, Miklos JR, Norton PA, Zinner NR, Yalcin I, Bump RC. Duloxetine versus placebo for the treatment of North American women with stress urinary incontinence. Duloxetine Urinary Incontinence Study Group. *J Urol* 2003;170(4 Pt 1):1259-63.
  16. Cardozo L, Drutz HP, Baygani SK, Bump RC. Pharmacological treatment of women awaiting surgery for stress urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 2004;104:511-9.
  17. Millard RJ, Moore K, Rencken R, Yalcin I, Bump RC. Duloxetine vs placebo in the treatment of stress urinary incontinence: a four-continent randomized clinical trial. Duloxetine Urinary Incontinence Study Group. *BJU Int* 2004;93:311-8.