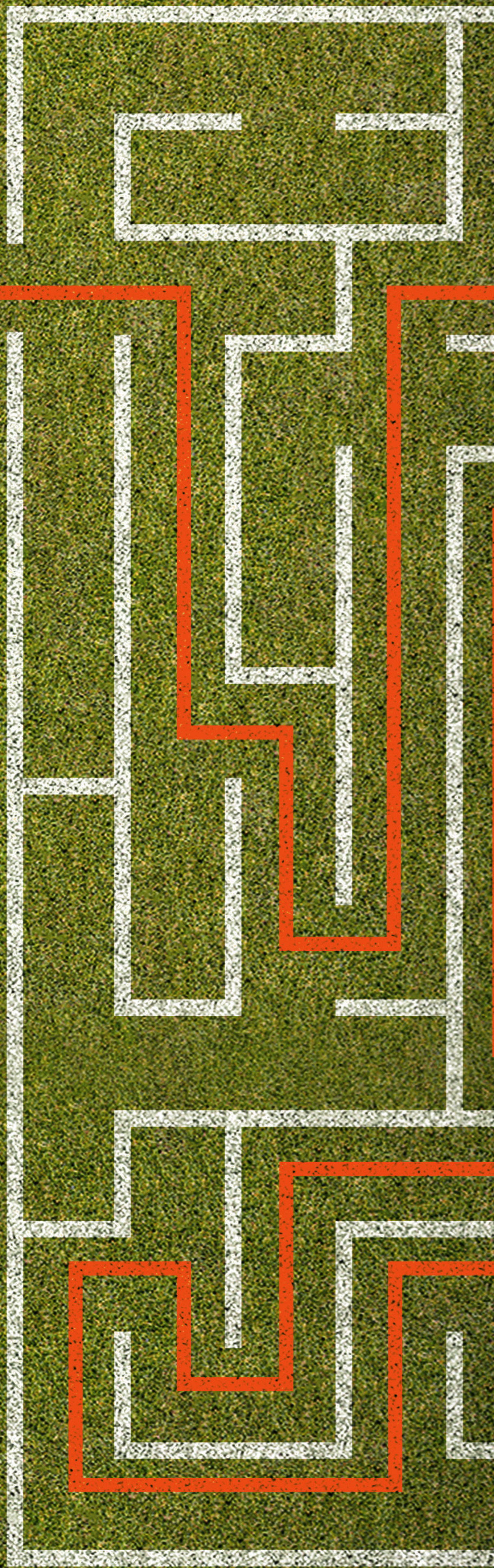


CLORETO DE TRÓSPIO - A MOLÉCULA



Spasmex[®]
Cloreto de tróspio

Cloreto de tróspio – A molécula

José Carlos Truzzi

Mestre e Doutor em Urologia pela Escola Paulista de Medicina – UNIFESP.

Chefe do Setor de Urologia – Grupo Fleury.

Membro do Departamento de Urologia do Instituto de Câncer – Arnaldo Vieira de Carvalho.

ÍNDICE

Cloreto de tróspio - A molécula

- 10 1. ESTUDOS CLÍNICOS
- 20 2. CONSIDERAÇÕES FINAIS
- 20 3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS



O cloreto de tróspio (CT) é uma amina quaternária derivada da atropina, que no âmbito terapêutico das disfunções miccionais é classificado como anticolinérgico oral, classe de medicamentos mais utilizada no tratamento da bexiga hiperativa e hiperatividade detrusora.¹ Teve o seu uso iniciado em 1967, na Alemanha. Foi amplamente estudado ao longo dos anos 1990 e 2000, tendo obtido aprovação para o tratamento da bexiga hiperativa em diversos países da Europa, posteriormente pela FDA (EUA) e mais recentemente, em 2021, pela Anvisa (Brasil).²

Derivado do nortropanol, compete com a acetilcolina pelos receptores muscarínicos pós-sinápticos.³ Após ligar-se a aminoácidos superficiais da proteína-G acoplada à membrana do receptor muscarínico, bloqueia o sítio de ligação agonista e impede a ação da acetilcolina liberada nas terminações nervosas parassimpáticas nos órgãos-alvo.⁴ O CT é não seletivo para os receptores muscarínicos M1, M2, M3, M4 e M5, com maior afinidade e de modo equiparável para receptores M1, M2 e M3. Não apresenta afinidade com os receptores nicotínicos de acetilcolina. O CT promove o relaxamento de fibras isoladas de detrusor humano e porcino submetidas à estimulação colinérgica três mil vezes superior ao relaxamento obtido com a Oxibutinina e semelhante à Tolterodina^{5,6}. A concentração de CT necessária para ação anticolinérgica é três a quatro vezes menor que a da atropina, e cerca de 100 vezes menor que do butilbrometo de escopolamina. A sua afinidade aos subtipos de receptores muscarínicos é superior à de vários outros anticolinérgicos, entre os quais Oxibutinina, Tolterodina, Darifenacina e Solifenacina.^{5,7,8} Possui ação parassimpatolítica em vários órgãos, entretanto o trato urinário é o principal foco do CT.

A administração de CT após ingesta de alimentos reduz significativamente a sua biodisponibilidade.⁹ A concentração plasmática de CT foi avaliada por espectrometria de massa após administração oral de dose única em voluntários saudáveis do sexo masculino. Ao ser realizada a ingesta da medicação após refeição rica em gordura, a concentração plasmática foi 85% menor que ao ser realizada em jejum de 10 horas.¹

Desse modo, é recomendada a administração de CT em jejum, ao menos 1 hora antes das refeições, ou após esvaziamento gástrico com suficiente quantidade de líquido. Estudos de cronofarmacologia evidenciaram diferenças farmacocinéticas quando a administração do CT se dá pela manhã, ou à noite. Ainda que a relevância clínica de tais achados circadianos não esteja plenamente estabelecida, maior concentração plasmática, menor tempo de absorção e menor tempo de residência do fármaco foram obtidos quando CT foi administrado no período da manhã.^{1,10}



A solubilidade do CT em água é 0,5 g/mL. Por se tratar de uma molécula hidrofílica, o CT, assim como outras aminas quaternárias, é absorvido de modo lento pelo sistema gastrointestinal em razão da barreira lipofílica do seu epitélio, com consequente baixa biodisponibilidade.

O CT sofre uma progressiva redução na biodisponibilidade ao longo do trato gastrointestinal em humanos, o que sugere que a sua maior absorção está praticamente limitada ao intestino delgado.¹¹ Assim sendo, apresentações de liberação controlada devem ser ponderadas quanto ao benefício do maior tempo para tal liberação versus a potencial redução na biodisponibilidade do fármaco.¹

A biodisponibilidade das aminas quaternárias sofre ainda grande variabilidade inter e intraindividual. A variação intraindividual chega a 20% da fase estacionária de concentração. O pico de concentração plasmática é obtido entre 5 e 6 horas em jovens saudáveis e 3,5 horas em idosos saudáveis, alcançando biodisponibilidade de cerca de 3% a 11% após administração em dose única.^{1,8,12,13,14} Apresenta meia-vida de 13-20 horas, sendo cerca de 4 horas maior em mulheres.^{8,12}

Deste modo, potenciais fatores de alteração na farmacocinética do CT, entre os quais a faixa etária e o gênero foram estudados. Um grupo de mulheres e um grupo de homens saudáveis, com faixa etária de 65 a 74 anos, receberam dose única de CT 40 mg e não foi demonstrada diferença relacionada à faixa etária na concentração plasmática máxima, ASC (área sob a curva - AUC: *Area Under Curve*) e quantidade do fármaco excretada de modo intacto na urina, quando comparada com a mesma dose administrada em jovens saudáveis do sexo masculino.

No entanto, o $t_{1/2}$ foi maior em cerca de 6 horas na população geriátrica. Quando avaliado potencial interferência do gênero, homens idosos apresentaram concentração plasmática máxima e excreção da molécula intacta do CT duas vezes superior quando comparados a mulheres de mesma faixa etária. Tais diferenças provavelmente se devem a discrepâncias na absorção gastrointestinal e no volume de distribuição entre ambos os gêneros.¹

Esses resultados foram contrapostos em outros estudos, os quais não evidenciaram diferenças significantes entre os dois gêneros, inclusive em um estudo com tempo de seguimento de nove meses com doses diárias de 20 mg duas vezes ao dia.¹

Por sua vez, valores de creatinina sérica, estatura e uso concomitante de inibidor da CYP2C9 interferiram na taxa de depuração do fármaco, enquanto a constante de absorção sofreu influência étnica de aumento em não caucasianos.¹



Cabe ressaltar que a relevância clínica dos resultados obtidos nestes estudos ainda carece de confirmação.

Uma vez que o medicamento é voltado ao uso prolongado no tratamento da bexiga hiperativa, o comportamento farmacocinético do CT após múltiplas doses apresenta particular relevância. O tempo necessário para atingir a concentração plasmática máxima com a administração de várias doses é cerca de 1 hora menor (aproximadamente 4,4 horas), enquanto que a concentração avaliada pela ASC varia de 50% menor em homens adultos saudáveis a 10% superior em idosos saudáveis.¹ Não foi documentado efeito cumulativo após administrações repetidas de CT.⁸

A ligação a proteínas é relativamente baixa, entre 40% e 60% em doses terapêuticas. Essa reduzida ligação proteica torna improvável a competição por deslocamento com outros medicamentos.^{1,15} Apresenta diminuta possibilidade de interação metabólica. Diferentemente de todos os demais antimuscarínicos usados para o tratamento da bexiga hiperativa, o CT não é metabolizado pelas enzimas do citocromo P450, CYP2D6 ou CYP3A4.¹⁶ Não foi demonstrado efeito significativo do CT na atividade enzimática e no metabolismo de substratos para isoenzimas humanas CYP, incluindo 3A4, 1A2, 2E1, 2C19 e 2A6.²

Estudos *in vitro* evidenciaram inibição de enzimas CYP2D6 pelo CT. A CYP2D6 é responsável pelo metabolismo de vários fármacos, entre os quais codeína, antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos e antagonistas beta-adrenérgicos, medicações potencialmente utilizadas, em especial pela população idosa. No entanto, a inibição de tais enzimas se deu apenas com níveis três vezes superior à concentração máxima alcançada após a administração de dose-padrão oral em humanos. Deste modo, os efeitos inibitórios sobre a CYP2D6 somente podem ser observados em níveis supraterapêuticos, sendo praticamente nulo o risco de interação metabólica entre os fármacos em ambiente clínico usual. De modo contrário, outros anticolinérgicos sofrem metabolismo considerável pela CYP, com a obtenção de metabólitos com atividade farmacológica e potencial interação com outras medicações.^{1,12}

Em suma, em razão da baixa biodisponibilidade sistêmica, reduzida extensão de ligação proteica plasmática, via de metabolismo por hidrólise espontânea e falta de efeito sobre o metabolismo enzimático de fármacos, a interação metabólica do CT com outros fármacos é improvável.

Ainda assim, pode interagir com a disponibilização de outros fármacos por via indireta, quando estas se utilizam da motilidade gastrointestinal para absorção. Outras potenciais interações medicamentosas podem ocorrer com fármacos de



eliminação por secreção tubular renal ativa, entre as quais digoxina, procainamida, morfina e metformina.¹⁷ Em um estudo cruzado, aleatorizado com dois grupos e dois períodos, foi demonstrado que a coadministração de CT e metformina não afetou a farmacocinética do hipoglicemiante, mas levou à redução de 34% na concentração plasmática máxima de CT.¹⁸

A distribuição tecidual foi similar após administração única oral ou endovenosa de CT, com maior concentração renal e hepática, seguida pela cardíaca, sendo a concentração sanguínea menor que na maioria de outros tecidos.¹

O metabolismo renal responde por 70% da eliminação do CT, sendo 80% na forma do componente ativo primário, o que aumenta a sua concentração vesical e reflete em maior ação sobre este órgão, menor ação adversa nas glândulas salivares e, por conseguinte, menor sensação de boca seca. A secreção tubular renal ativa representa significativa via na excreção do CT na urina.¹⁹ O pré-tratamento com CT não afeta a via e a taxa de excreção do fármaco.¹

Estudo comparativo entre portadores de insuficiência renal estável, com depuração de creatinina média de 15,3 mL/minuto, e indivíduos saudáveis aponta que entre os primeiros houve maior concentração plasmática máxima, maior ASC e maior tempo médio para eliminação terminal do fármaco. Do ponto de vista de farmacocinética, quanto maior o nível sérico de creatinina, menor a depuração do CT.¹ Em pacientes com insuficiência renal e depuração de creatinina < 30 mL/min uma fase de eliminação adicional do CT foi detectada com meia-vida de aproximadamente 33 horas. Neste grupo de pacientes, a dose de CT deve ser reduzida para 20 mg/dia, em dose única noturna.³

Em estudo in vitro, o CT foi metabolizado em apenas 4% após incubação por 1 hora com preparado microsomal hepático humano.¹ É metabolizado de modo reduzido pelo citocromo P450, com aproximadamente 15% da dose oral administrada metabolizada. Os principais metabólitos são: o espiroálcool (10%) e produtos de oxidação/hidrólise ($\leq 5\%$), todos sem atividade farmacológica.

A disposição do CT e dos seus metabólitos foi avaliada por radiocromatografia e espectrometria de massa eletrospray em amostras de urina e fezes, 48 e 96 horas após administração oral de CT marcado com carbono 14. Produtos do metabolismo hepático representaram menos de 5% da eliminação renal de CT.⁸ CT intacto foi obtido entre 35% e 79% na urina e entre 82% e 95% nas fezes.¹ Em portadores de insuficiência hepática leve, moderada e grave, apesar da tendência a maior concentração plasmática máxima e menor ASC, estas diferenças não



atingiram significância estatística quando comparado ao grupo-controle. A depuração renal do CT em portadores de insuficiência hepática é prolongada, sendo tanto maior quanto pior a função hepática. Diante da pequena porcentagem de participação do metabolismo hepático na eliminação do CT, cabe apenas cautela no uso deste medicamento em portadores de insuficiência hepática de moderada a grave.

O CT é uma amina quaternária, hidrofílica, com baixo coeficiente de partição água-óleo, o que dificulta ultrapassar membranas lipídicas. A possibilidade de administração de CT por instilação vesical foi investigada em um estudo aleatorizado, em um grupo de portadores de bexiga neurogênica.

Após a instilação de CT na dose de 15 mg ou 30 mg em solução de 40 mL, houve baixíssima absorção independente da dose, justificável pela baixa lipossolubilidade para atravessar a membrana celular urotelial.²⁰ Recente estudo experimental com a inserção vesical por via transuretral de minicomprimidos, extrudatos ou mini-moldes lipossolúveis de liberação lenta contendo CT, evidenciou a viabilidade de administração da droga via vesical com potencial absorção pelo urotélio.²¹

A reduzida lipossolubilidade faz com que dificilmente atravesse a barreira hematoencefálica normal, o que proporciona biossegurança de efeitos no sistema nervoso central (SNC).^{4,15}

Especula-se ainda o papel do transportador ativo de efluxo de fármacos P-gp na redução da distribuição de CT no cérebro.^{22,23} Estudos experimentais evidenciaram presença muito baixa, ou mesmo ausente de CT no cérebro de ratos, mesmo após administração de dose máxima (200 mg/kg) e aplicações repetidas do fármaco.^{1,24,25}

Após a administração oral de 15 mg de CT três vezes ao dia (total: 45 mg) em voluntários jovens, o EEG quantitativo evidenciou mínima atividade anticolinérgica central.^{8,26} Resultados semelhantes a este foram obtidos após a administração intravenosa ou oral de cloreto de tróspio comparado com a administração oral de Oxibutinina em voluntários jovens saudáveis: a avaliação quantitativa do eletroencefalograma multicanal demonstrou diminuições estatisticamente significativas na atividade alfa e beta 1 após a Oxibutinina, mas não com a administração do tróspio.²⁷

Aminas terciárias são lipofílicas e atravessam a barreira hematoencefálica com potenciais efeitos adversos centrais. Em idosos, a barreira hematoencefálica torna-se progressivamente mais penetrável. Algumas dessas aminas terciárias com ação antimuscarínicas promoveram impacto no movimento rápido de olhos (REM) uma vez administradas em pacientes com idade superior a 50 anos, efeito não observado com o CT.



Tais dados evidenciam que a maior permeabilidade da barreira hematoencefálica pelo aumento da idade ou promovida por doenças facilita a passagem de aminas terciárias, com consequente maior possibilidade de efeitos adversos. Não há dados na literatura de que CT atravessasse a barreira hematoencefálica, mesmo nestas circunstâncias e, por conseguinte, promova alterações no sono ou ainda outras disfunções no SNC. Em um estudo comparativo de vários anticolinérgicos, entre os quais CT, Oxibutinina, Propiverina e Tolterodina em voluntários saudáveis, o desempenho do CT foi superior aos demais quando avaliada a capacidade de concentração, percepção e vigilância. Mesmo após a administração oral de altas doses de CT (360 mg), não foram reportados eventos adversos do SNC.²⁸

1. ESTUDOS CLÍNICOS

Em 1991, Stoher et al. avaliaram os efeitos de CT 20 mg duas vezes ao dia na capacidade cistométrica máxima e pressão detrusora máxima, em 61 adultos com lesão raquimedular e hiperatividade detrusora, em um estudo multicêntrico, duplo-cego, aleatorizado, placebo-controlado.²⁹

Houve ganho significativo de 120 mL na capacidade cistométrica máxima com CT, ante nenhum aumento no grupo placebo. A redução da pressão detrusora máxima foi de 35 cmH²O entre os medicados com CT e 2,5 cmH²O entre aqueles que receberam placebo ($p < 0,001$). Não houve redução do ponto de vista estatístico do fluxo urinário máximo, volume residual e outros eventos adversos.

Na Europa, foram realizados dois estudos multicêntricos, aleatorizados, duplo-cego, com seguimento de três semanas.^{30,31} No estudo de Alloussi et al. 309 pacientes com hiperatividade detrusora receberam CT 20 mg duas tomadas ao dia.³¹

Os desfechos primários avaliados pelo estudo foram a capacidade cistométrica máxima e o volume para primeira contração detrusora na fase de enchimento vesical.

Na avaliação por protocolo houve aumento significativo da capacidade cistométrica de 79,1 mL no grupo que recebeu CT e apenas 5,2 mL no grupo placebo. O volume para primeira contração detrusora foi superior de modo significativo para os tratados com CT, tanto na análise por protocolo (+55 mL) como na Intention to treat (ITT) (+56 mL).

Entretanto, críticas a este estudo se devem à alta taxa de abandono e à violação do protocolo. Um segundo estudo realizado por Cardozo et al. contou com 104 pacientes tratados com CT e 104 com placebo.³⁰



Os objetivos primários foram os mesmos apresentados para o estudo anteriormente descrito. O estudo foi interrompido precocemente, uma vez que a análise intermediária demonstrou superioridade de CT versus placebo.

Na análise ITT, o efeito do CT versus placebo foi de 22 mL a mais para a capacidade cistométrica máxima ($p = 0,0054$), 45 mL a mais para o volume urinário na primeira contração detrusora ($p = 0,0015$) e adicional de 7,0 mL para o volume na contração máxima ($p = 0,0113$).

Não houve diferença significativa para complacência, volume de urina residual, pressão detrusora máxima na primeira contração. Metanálise destes dois estudos revelou frequência semelhante de eventos adversos entre o grupo medicado com CT (35,7%) e o grupo placebo (38,9%).³²

Dois outros estudos multicêntricos de Fase III envolveram adultos com sintomas de bexiga hiperativa há mais de seis meses.^{33,34} No primeiro, 523 adultos com idade entre 21 e 90 anos (média de 61 anos) foram aleatorizados para receber CT 20 mg duas vezes ao dia ou placebo.³³

Os objetivos primários do estudo foram redução do número de micções em 24 horas e redução do número de eventos diários de incontinência de urgência. O grupo tratado com CT obteve menor número de micções e de episódios de incontinência de urgência de modo significativo em comparação ao grupo placebo (respectivamente 2,4 vs 1,3 e 2,2 vs 1,9/24 horas), além de ganho no volume apresentado em cada micção (32,1 vs 7,7 mL), no período de 12 semanas de acompanhamento. Continência total foi obtida por 21% dos pacientes que receberam CT ante 11% dos que receberam placebo, ainda que não tenha sido alcançada significância estatística. No segundo destes estudos de Fase III, 329 pacientes foram medicados com CT 20 mg duas vezes ao dia e 329 receberam placebo por um período de 12 semanas.³⁴

O método utilizado foi bastante similar ao do estudo anterior, sendo que o objetivo primário foi a redução no número médio de micções diárias, e os objetivos secundários: mudança na intensidade dos sintomas de urgência (avaliado pelo IUSS - Indevus Urgency Severity Scale), volume miccional por micção, número de episódios de urgência-frequência e número de eventos de incontinência urinária de urgência e sonolência diurna.

Houve melhora significativa do número médio de micções diárias, severidade da urgência e episódios diários de incontinência de urgência a partir da primeira semana de tratamento e nas avaliações subsequentes realizadas nas semanas 4 e 12 no



grupo que foi medicado com CT em comparação com o grupo placebo.

Não houve alteração na sonolência diurna e efeitos adversos sobre o SNC. A melhora significativa no IUSS obtida após uma semana de tratamento nos dois estudos supradescritos foi ainda mais relevante ao considerarmos que o sintoma urgência acarreta grande impacto em portadores de bexiga hiperativa.³⁵

O efeito do CT foi comparado ao da Oxibutinina em portadores de hiperatividade detrusora secundária a lesão raquimedular.³⁶ Foram avaliadas a capacidade cistométrica máxima e a pressão detrusora máxima durante a micção em 52 pacientes (idade média 32,8 anos) medicados com CT 20 mg 2x/dia (mais uma dose diária de placebo) e 43 pacientes (idade média 31,2 anos) tratados com Oxibutinina 5mg 3x/dia.

Tanto o CT como a Oxibutinina promoveram aumento significativo na capacidade cistométrica máxima (respectivamente, +97 mL e +163 mL), diminuição significativa na pressão máxima do detrusor na micção (respectivamente, -35 cmH²O e 38 cmH²O) e aumento do volume de urina residual (respectivamente, +76 mL e +114 mL).

Não houve diferença estatística entre os dois grupos quanto à eficácia. Sensação de boca seca foi reportada apenas por 4% dos tratados com CT ante 23% com Oxibutinina, sendo que a taxa de abandono também foi maior com Oxibutinina, ainda que as causas do abandono não tenham sido abordadas no estudo.

Outros estudos comparativos do CT com Oxibutinina foram realizados.³⁵ Osca-Garcia et al. avaliaram lesados medulares com hiperatividade detrusora, tratados com CT ou Oxibutinina de modo aleatorizado em estudo duplo-cego.³⁷

Ambos os medicamentos promoveram efeito urodinâmico semelhante: aumento significativo da capacidade cistométrica máxima, diminuição significativa da pressão detrusora máxima de micção e melhora da complacência.

Não houve diferença significativa em relação ao fluxo urinário máximo e volume residual. Boca seca foi reportada por mais pacientes tratados com Oxibutinina que com CT. Em outro estudo duplo-cego controlado, comparativo entre CT e Oxibutinina, que envolveu 358 pacientes, foram avaliadas eficácia, tolerabilidade e segurança ao longo de 52 semanas.³⁸

CT 20 mg 2x/dia e Oxibutinina 5 mg 2x/dia promoveram efeitos significantes de modo equivalente em relação aos valores basais. Houve aumento de 115 mL na capacidade cistométrica máxima para ambas as medicações; aumento no volume do primeiro desejo miccional de 86 mL com CT e 75 mL com Oxi-



butinina, ganho de 66mL e 49 mL para a primeira contração detrusora, respectivamente para CT e Oxibutinina.

A redução da frequência miccional foi de 31% para CT e 34% para Oxibutinina. Muito boa tolerabilidade foi reportada por 63% dos tratados com CT e por 42% entre os que receberam Oxibutinina. Eventos adversos foram descritos em 65% dos pacientes do grupo CT e 77% do grupo Oxibutinina ($p < 0,01$).

Mais recentemente, os efeitos de CT e Oxibutinina foram avaliados no tratamento de portadores de hiperatividade detrusora neurogênica secundária a lesão raquimedular em um estudo retrospectivo.³⁹

Todos os participantes receberam um novo anticolinérgico, ou CT ou Oxibutinina, sendo que se já estivessem em uso de um dos dois medicamentos, tiveram o outro anticolinérgico comparativo adicionado. Houve aumento da capacidade cistométrica máxima de 225 mL para 441 mL e redução da pressão máxima durante a hiperatividade detrusora de 67 para 41 cmH²O. Somente 32% dos pacientes obtiveram continência urinária total. A média de episódios de incontinência urinária diária passou de 2,1 para 1,2. Urodinâmica realizada um mês após iniciado o tratamento revelou hiperatividade detrusora persistente com amplitude das contrações superior a 40cmH²O em 43% dos participantes.

CT também teve os seus efeitos comparados à Tolterodina e placebo em estudo multicêntrico, aleatorizado, duplo-cego.⁴⁰ Houve redução da frequência miccional em média de 3,4; 2,6 e 1,9 vezes em 24 horas, respectivamente para os tratados com CT, Tolterodine e placebo.

O volume miccional por micção foi aumentado em 40 mL com CT, 45 mL com Tolterodina e 24 mL com placebo. No subgrupo de 129 pacientes com incontinência urinária no início do estudo, houve redução média de 2,9 episódios com CT, 1,8 com Tolterodina e 1,6 com placebo. Diferença significativa no efeito terapêutico entre CT e Tolterodina foi observada apenas quando comparada redução dos episódios de incontinência urinária.

A associação de CT e Solifenacina foi utilizada em estudo aleatorizado, em portadores de bexiga hiperativa com até três episódios de incontinência urinária por dia, de ambos os sexos e com idade média de 69 anos.⁴¹

A dose das medicações foi classificada como padrão (CT 30 mg/d + Solifenacina 10mg/d), baixa (CT 15 mg/d + Solifenacina 5 mg/d), ou placebo. Após um período de tratamento de dois meses, a avaliação urodinâmica revelou aumento da capacidade cistométrica, do volume de início da hiperatividade



detrusora e complacência, além de diminuição da frequência miccional e urgência, todos com significância em comparação com placebo. A redução dos episódios diários de incontinência foi de 1,08 e 1,18 vez para a dose-padrão e dose baixa, não havendo diferença neste resultado quando comparada ambas as doses de tratamento entre si.

Os mesmos autores avaliaram homens com hiperplasia prostática obstrutiva e sintomas de bexiga hiperativa, tratados com Tamsulosina e associação CT 5 mg/Solifenacina 5 mg em dois estudos. No primeiro, após um período de oito semanas de uso de Tamsulosina 0,4 mg os pacientes tiveram esta medicação suspensa e foram medicados com a associação CT/Solifenacina por oito semanas subsequentes.

Sintomas de bexiga hiperativa foram avaliados pelos questionários de sintomas IPSS e OAB-AT e foi realizada avaliação urodinâmica. Houve discreta piora dos sintomas de bexiga hiperativa no período de tratamento com Tamsulosina e melhora no período de tratamento com associação dos anticolinérgicos, com redução absoluta no número de sintomáticos.

O segundo estudo envolveu 338 homens com hiperplasia da próstata e sintomas intensos de bexiga hiperativa. Foram constituídos dois grupos: associação Tamsulosina 0,4 mg/d/CT 5 mg/d/Solifenacina 5 mg/d e grupo-controle com apenas Tamsulosina 0,4mg/d. Houve melhora do fluxo urinário médio, da capacidade cistométrica, da complacência, e redução da média de eventos diários de incontinência urinária de 3,4 para 0,9 no grupo de associação medicamentosa, ao passo que somente a capacidade cistométrica apresentou ganho significativo no grupo-controle.

Efeitos adversos no grupo associação medicamentosa foram reportados por 23 pacientes, a maioria, sensação de boca seca. Seis participantes abandonaram o estudo. No grupo-controle, oito participantes cursaram com eventos adversos, tendo três abandonos.

Para comparar a eficácia do tratamento por um mês com Solifenacina (5 mg/d) com, ou sem, exposição a tratamento medicação anterior com CT, um estudo prospectivo de grupo paralelo foi conduzido em 40 pacientes com bexiga hiperativa. Não houve diferença significativa entre os grupos no escore de sintomas urinários (USS), assim como na redução no número de episódios de urgência, número de episódios de incontinência e de micções em 24 horas.⁴²

O escalonamento da dose de CT foi avaliada em estudo duplo-cego aleatorizado em uma população com hiperatividade detrusora neurogênica em um período de três a cinco semanas.⁴² Um grupo teve possibilidade de ajuste da dose de CT, e



o grupo controle manteve a dose-padrão ao longo do período do estudo; ambos os grupos iniciaram tratamento com CT 15 mg - 3x/dia.

Os dois grupos tiveram avaliações semanais e demanda por aumento de dose avaliada de acordo com a resposta terapêutica. No entanto, apenas para o grupo de pacientes com dose ajustável era permitido aumento da dose para 90 mg/dia ou 135 mg/dia. Foi considerada resposta terapêutica quando obtida melhora em ao menos dois dos seguintes parâmetros: complacência (> 20 mL/cmH²O), capacidade cistométrica (> 250 mL) e pressão detrusora máxima (< 40 cmH²O). Mudanças individuais nos parâmetros urodinâmicos foram consideradas em avaliação secundária do estudo. Resposta terapêutica foi alcançada por 72% dos pacientes do grupo dose fixa e por 58% daqueles do grupo de dose ajustável.

Após uma semana de tratamento, o ajuste da dose foi necessário para 53% dos participantes do grupo ajustável e 32% do grupo dose padrão. Na semana subsequente, em 22% e 15% respectivamente do grupo ajustável e grupo dose padrão foi necessário ajuste da dose. Os autores concluíram que a dose padrão 45 mg é suficiente para uma resposta terapêutica satisfatória, ainda que aumento da dose possa ser necessária.

Dose de CT de até 135 mg/dia foi considerada segura. Sensação de boca seca foi o evento adverso mais frequente, reportado por 35% no grupo dose ajustável e 37% no grupo dose-padrão. Outros eventos adversos, como pele seca, distúrbios gastrointestinais e aumento da frequência cardíaca, foram observados em pequena porcentagem dos pacientes.

A análise *post-hoc* de um estudo multicêntrico, de 12 semanas, duplo-cego, de não inferioridade, do escalonamento de dose, evidenciou que o ajuste de dose de CT foi tão efetivo e mais bem tolerado que a dose ajustável oficial de Oxibutinina.⁴³

O estudo base (fase IIIb) envolveu 1658 pacientes com bexiga hiperativa, medicados inicialmente com CT 15 mg - 3x/dia ou Oxibutinina 2,5 mg - 3x/dia. A dose dos medicamentos foi dobrada após uma semana do estudo em 29% daqueles com CT e 23% daqueles com Oxibutinina. A partir deste momento as doses foram mantidas até o final do estudo.

Não houve diferença significativa nos episódios semanais de incontinência urinária de urgência nos subgrupos de dose ajustada e dose fixa. Entretanto, eventos adversos foram maiores nos subgrupos de dose ajustável, em especial a sensação de boca seca.

Quando comparados tratamentos com CT e Oxibutinina, pacientes do grupo CT apresentaram menos xerostomia.



A formulação de liberação prolongada de Cloreto de Tróspio (CTe) foi alvo de diversas publicações a partir de 2007.⁴⁴ Dois estudos de Fase III com métodos idênticos avaliaram eficácia e tolerabilidade ao CTe em um período de 12 semanas e serviram de base para várias análises *post-hoc*.^{45,46}

Adultos com sintomas de bexiga hiperativa há pelo menos seis meses e um ou mais episódios de incontinência urinária de urgência por dia foram incluídos nos estudos. No total 1.165 pacientes foram aleatorizados em caráter duplo-cego para receber CTe 60 mg/dia ou placebo.

A frequência média de micções de 13 vez por dia foi reduzida em 1,9 vez e 2,7 vezes respectivamente para o grupo placebo e grupo CTe ($p < 0,001$). Quanto a eventos de incontinência urinária, com média basal de 4 vezes ao dia, houve redução de modo significativo em 1,8 vez no grupo placebo e 2,4 vezes entre os que receberam CTe.⁴⁷

A avaliação conjunta dos estudos, segmentada pelo período do dia demonstrou redução significativa do número de micções no período diurno 1,9 vez com CTe, contra 1,4 vez com placebo.⁴⁸ No período noturno, CTe reduziu o número de micções em 0,9 vez e o placebo 0,6 vez, diferença também significativa.⁴⁸ Em relação a episódios de incontinência urinária de urgência, a redução promovida pelo CTe foi de 57% no período diurno e 60% no período noturno.⁴⁸

Em outra avaliação *post-hoc* dos dois estudos Fase III, foi demonstrado que quanto maior o número de episódios de incontinência urinária basal, menor a probabilidade de continência após o tratamento. Neste contexto, a porcentagem de pacientes com continência tratados com CTe foi de 75% quando apresentavam até 1 evento de incontinência urinária por dia antes do tratamento. Para os participantes com > um até dois eventos diários a taxa de continência após 12 semanas de tratamento foi 48%.⁴⁹

Avaliações *post-hoc* subsequentes demonstraram que CTe foi significativamente eficaz no controle dos sintomas de bexiga hiperativa e bem tolerado, quando segmentada a população por índice de massa corpórea (menor e maior que 30 kg/m² e menor e maior que 35 kg/m²), por gênero e por faixa etária (idade inferior e superior a 75 anos).⁵⁰⁻⁵³

CTe promoveu melhora superior ao placebo em sete dos nove domínios do Kings Health Questionnaire e nas oito questões da escala de sintomas de desconforto do OAB-q. A pontuação basal do OAB-q HRQoL de 52 pontos apresentou aumento de 25,8 pontos com CTe e 20,7 pontos com placebo ($p=0,0003$).⁵⁴



Entre os eventos adversos na análise integrada dos estudos Fase III, boca seca e obstipação intestinal foram relatados respectivamente por 10,7% e 8,5% dos pacientes tratados com CTe 3,7% e 1,5% do grupo placebo.⁴⁷

CTe mostrou-se eficaz e seguro quando administrado a pacientes em uso concomitante de múltiplas medicações. Do total de participantes dos estudos Fase III, 1.135 utilizavam ao menos uma medicação concomitante, sendo que 38% estavam em uso de sete ou mais medicamentos. O uso concomitante de múltiplas drogas foi um fator preditor de eventos adversos.

O risco de eventos adversos para usuários de sete ou mais medicamentos foi 3,4 vezes superior aos que faziam uso de um ou dois medicamentos. Por sua vez, a proporção de indivíduos que cursaram com eventos adversos emergentes do tratamento foi similar entre o grupo CTe (64,5%) e o grupo placebo (58,3%).

O risco ajustado para eventos adversos para os pacientes tratados com CTe foi 1,2 vez o apresentado pelo placebo ($p=0,31$).⁵⁵

Dos 1.027 pacientes dos dois estudos Fase III que concluíram as 12 semanas protocolares, 944 (92%) participaram do estudo de seguimento aberto.⁵⁶ Destes, 332 (68,7%) daqueles que originalmente haviam recebido placebo e 335 (72,7%) dos tratados com CTe concluíram as 36 semanas adicionais do estudo.

No fim do período de seguimento, a redução de micções diárias em comparação com o valor de base foi 3,2 no grupo placebo-CTe e 3,3 no grupo CTe-CTe e a diminuição do número eventos de incontinência urinária de urgência foi 2,3 para ambos os grupos. Neste estudo, a eficácia foi mantida estável após 12 semanas no grupo CTe-CTe, e sofreu melhora no grupo placebo-CTe.

Os principais eventos adversos observados no grupo placebo-CTe e CTe-CTe foram a sensação de boca seca (respectivamente, 9,3% e 3,3%) e obstipação (respectivamente, 7,7% e 4,8%).⁵⁶

A persistência de uso de CT de liberação imediata foi comparada à Propiverina de liberação prolongada, em um estudo de “mundo real” (“real world”) na Alemanha. Três perfis de pacientes foram avaliados: sem tratamento anticolinérgico prévio; previamente tratados com anticolinérgico, mas sem medicação nos últimos seis meses, e um terceiro grupo, em uso de outro anticolinérgico, mas com indicação de troca da medicação.

O estudo incluiu 54.385 pacientes, sendo 47.679 tratados com CT, os quais foram acompanhados durante 12 meses (avaliados em quartis - Q1/Q2/Q3/Q4). Ambos os medicamentos sofreram redução nas prescrições ao longo do período de se-



guimento. No entanto, a diminuição foi maior para CT com OR a favor da Propiverina de 3,7 (Q2), 1,9 (Q3) e 1,6 (Q4).

A tendência de redução nas prescrições de cada subgrupo avaliado foi semelhante à obtida para a população total do estudo. Não foram descritas as causas para abandono do tratamento bem como perfis populacionais, como gênero, faixa etária e existência de comorbidades.⁵⁷

Dados de “mundo real” também foram obtidos em um estudo observacional com 986 pacientes portadores de bexiga hiperativa de ambos os sexos e idade média de 75 anos, para os quais foi prescrito CT.⁵⁸

A apresentação do CT foi de comprimidos de 45 mg com duas divisórias, o que possibilitava a divisão em três partes iguais de 15 mg. Uso de ao menos uma medicação com efeito anticolinérgico no momento de entrada no estudo foi relatado por 47,5% dos participantes, a maioria sem comorbidades relevantes.

A dose prescrita de CT foi 45 mg para 78,5% dos pacientes, 30 mg para 13,8%, 15 mg para 4,2%, 60 mg para 2,2%, 75 mg para 0,6% e 90 mg para 0,5%. O tempo médio de tratamento com CT foi 64 dias ao término do período de seguimento.

Houve redução média de 4 micções em 24 horas, melhora da intensidade do sintoma urgência foi reportada por 84,6% dos pacientes e melhora da incontinência urinária por 30%.

Uma análise *post hoc* revelou que não houve diferença na eficácia quando comparada à ingestão de CT 45 mg em dose única diária, ou três tomadas de 15 mg ao dia.

Quanto ao grau de facilidade para dividir o comprimido em frações, foi classificado como muito fácil ou fácil por 88% dos pacientes. A taxa de abandono precoce do estudo foi de 4,4%, sendo que eventos adversos (principalmente boca seca e obstipação) foram responsáveis em 43,2% e falta de eficácia em 22,7% dos casos.⁵⁸

Análise de custo efetividade realizada no Reino Unido tomando-se a Mirabegrona em comparação com anticolinérgicos para tratamento da bexiga hiperativa demonstrou que a Mirabegrona foi custo efetiva em um período de cinco anos em relação ao CT com uma probabilidade de 78%, tendo obtido probabilidade superior a 86% em comparação aos demais anticolinérgicos, exceto com a Oxibutinina, cujo valor foi de 70%.⁵⁹

Também no Reino Unido foi estudado o custo efetividade da Solifenacina em relação a outros anticolinérgicos. Solifenacina foi custo efetiva com probabilidade de 58,1% em comparação ao CT e 56,6% ao CTe, sendo que para os demais anticolinérgicos a probabilidade de custo-efetividade foi superior a 67%.⁶⁰



Na Alemanha, uma comparação de custo-efetividade direta entre Solifenacina 5 mg/dia e CT 20 mg 2x/dia ou CTe 60 mg/dia, evidenciou uma discreta vantagem para a Solifenacina, sendo que a diferença em utilidade acumulada a favor da Solifenacina foi pequena e colocada pelos autores como limitante do estudo.⁶¹

Os efeitos adversos da administração de anticolinérgicos sobre o sistema nervoso central são preocupantes, em especial pelo fato de ser a população idosa um público frequente no tratamento da bexiga hiperativa.

Vários estudos tiveram como alvo os potenciais efeitos do Tróspio no SNC. A análise do efeito da administração de CT 60 mg/dia em comparação com placebo, entre os participantes do estudo de Fase III, não evidenciou aumento da sonolência diurna avaliada pela Escala de Sonolência de Stanford (SSS) ou outros efeitos colaterais no SNC.⁶²

Em um ensaio clínico com 12 adultos com idade entre 65 e 75 anos, com estado cognitivo normal, aos quais foi administrado CTe 60 mg/dia durante dez dias foi demonstrado que, mesmo após alcançada a concentração plasmática estável de CT, a quantidade da substância no líquido foi indetectável em todos os participantes.^{63 64}

Ao ser aplicado um teste de avaliação de memória padrão (Hopkins Verbal Learning Test-Revised and Brief Visuospatial Memory Test-Revised) pré e pós-administração de CTe, não houve efeito significativo na memória e na capacidade de aprendizado.⁶³⁻⁶⁴

Em um estudo recente, duplo-cego, aleatorizado para a administração oral de CTe 60 mg/dia ou placebo em mulheres com idade média de 68 anos e portadoras de bexiga hiperativa, a função cognitiva foi avaliada por meio da Hopkins Verbal Learning Test-Revised (HVLT-R), Mini Mental Status Exam, Mini Mental Status X, Digit Span, Trails A, Trails B, e Epworth Sleepiness Scale antes do tratamento e após uma e quatro semanas.⁶⁵

Não houve diferença entre CTe e placebo no resultado dos testes cognitivos aplicados. No entanto, quanto maior a idade, maior o impacto de modo linear na cognição. Os efeitos gastrointestinais da administração oral de CT foram avaliados em um estudo cruzado, duplo-cego, placebo-controlado.⁶⁶

A fração de ejeção da vesícula biliar, avaliada por ultrassonografia, foi significativamente menor com as doses de 4×20 mg e 4×40 mg CT, sem diferença entre elas. O esvaziamento gástrico de alimento líquido foi significativamente prolongado com CT 15 mg×4 em comparação com placebo, compatível com um efeito inibitório na secreção gástrica pelo CT.



Após três doses de CT 15 mg/dia houve refluxo gastroesofágico detectado por pHmetria esofágica (pH inferior a 4 ao longo de 24 horas). O trânsito intestinal orocecal também foi significativamente prolongado após CT.⁶⁶

O efeito oftalmológico do uso de CT 30 mg - 2x/dia foi avaliado de modo prospectivo em um grupo de 80 pacientes com bexiga hiperativa e sem glaucoma.⁶⁷ Não houve aumento da pressão intraocular e houve redução da secreção lacrimal, o que torna recomendável avaliação de um oftalmologista antes de ser iniciado tratamento com CT.

2. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O CT é uma amina quaternária com atividade antimuscarínica e eficácia no tratamento de sintomas de bexiga hiperativa e hiperatividade do detrusor. A sua natureza hidrofílica e a baixa lipofilicidade fazem com que não atravesse a barreira hematoencefálica em grau significativo, o que faz do CT uma medicação segura quanto a eventos adversos no SNC.

Numerosos ensaios clínicos, aleatorizados e placebo-controlados, além de estudos pós-comercialização do CT demonstraram eficácia e segurança inclusive com acompanhamento de longo prazo. Eventos adversos associados ao uso do CT são típicos dos apresentados pela terapia antimuscarínica, mais comumente sensação de boca seca, com incidência similar a outros representantes desta classe de medicamentos.

De um modo geral, apresenta perfil favorável ao tratamento de portadores de bexiga hiperativa e de hiperatividade detrusora, neurogênica e não neurogênica, sendo que a falta de efeitos sobre o SNC e a reduzida interação medicamentosa aparecem como vantagens quando comparadas a seus competidores no mercado.

3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Doroshenko O, Jetter A, Odenthal KP, Fuhr U. Clinical Pharmacokinetics of Trospium Chloride. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(7):701-20.
2. Staskin DR. Trospium Chloride: Distinct Among Other Anticholinergic Agents Available for the Treatment of Overactive Bladder. *Urol Clin North Am*. 2006 Nov;33(4):465-73.
3. Zinner NR. Trospium chloride: an anticholinergic quaternary ammonium compound for the treatment of overactive bladder. *Expert Opin Pharmacother*. 2005 Jul 14;6(8):1409-20.
4. Hofner K, Oelke M, Machtens S, Gronewald V. Trospium chloride - an effective drug in the treatment of overactive bladder and detrusor hyperreflexia. *World J Urol*. 2001 Nov 1;19(5):336-43.
5. Uckert S, Stief CG, Odenthal KP, Becker AJ, Truss MC, Jonas U. Comparison of the effects of various spasmolytic drugs on isolated human and porcine detrusor smooth muscle. *Arzneimittelforschung*. 1998 Aug;48(8):836-9.



- 6.** Ückert S, Stief C, Odenthal K, Truss M, Lietz B, Jonas U. Responses of Isolated Normal Human Detrusor Muscle to Various Spasmolytic Drugs Commonly Used in the Treatment of the Overactive Bladder. *Arzneimittelforschung*. 2011 Dec 27;50(05):456–60.
- 7.** Pak RW, Petrou SP, Staskin DR. Trospium chloride: a quaternary amine with unique pharmacologic properties. *Curr Urol Rep*. 2003 Dec;4(6):436–40.
- 8.** Rovner ES. Trospium Chloride in the Management of Overactive Bladder. *Drugs*. 2004;64(21):2433–46.
- 9.** Schmidt T, Widmer R, Pfeiffer A, Kaess H. Effect of the quaternary ammonium compound trospium chloride on 24 hour jejunal motility in healthy subjects. *Gut* . 1994 Jan 1;35(1):27–33.
- 10.** Kumar D, Wingate D, Ruckebusch Y. Circadian variation in the propagation velocity of the migrating motor complex. *Gastroenterology*. 1986 Oct;91(4):926–30.
- 11.** Schröder S, Jetter A, Zaigler M, Weyhenmeyer R, Krumbiegel G, Wächter W, et al. Absorption pattern of trospium chloride along the human gastrointestinal tract assessed using local enteral administration. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2004 Oct 1;42(10):543–9.
- 12.** Guay DRP. Clinical pharmacokinetics of drugs used to treat urge incontinence. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(14):1243–85.
- 13.** Albrecht H, Bruhn R, Lorenz D, Lücker PW, Schumacher M. [Pupillometry: a non-invasive pharmacokinetic and pharmacodynamic method to study the action of trospium chloride (Spasmo-lyt) on smooth muscle]. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1983 Oct;5(8):585–7.
- 14.** Schladitz-Keil G, Spahn H, Mutschler E. Determination of the bioavailability of the quaternary compound trospium chloride in man from urinary excretion data. *Arzneimittelforschung*. 1986 Jun;36(6):984–7.
- 15.** Madersbacher H, Rovner E. Trospium chloride: the European experience. *Expert Opin Pharmacother*. 2006 Jul 29;7(10):1373–80.
- 16.** Dahlinger D, Aslan S, Pietsch M, Frechen S, Fuhr U. Assessment of inhibitory effects on major human cytochrome P450 enzymes by spasmolytics used in the treatment of overactive bladder syndrome. *Ther Adv Urol*. 2017 Jul 21;9(7):163–77.
- 17.** Füsgen I, Hauri D. Trospium chloride: an effective option for medical treatment of bladder overactivity. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2000 May;38(5):223–34.
- 18.** Oefelein MG, Tong W, Kerr S, Bhasi K, Patel RK, Yu D. Effect of Concomitant Administration of Trospium Chloride Extended Release on the Steady-State Pharmacokinetics of Metformin in Healthy Adults. *Clin Drug Investig*. 2013 Feb 17;33(2):123–31.
- 19.** Singh-Franco D, Machado C, Tuteja S, Zapantis A. Trospium chloride for the treatment of overactive bladder with urge incontinence. *Clin Ther*. 2005 May;27(5):511–30.
- 20.** Walter P, Grosse J, Bihl AM, Kramer G, Schulz H-U, Schwantes U, et al. Bioavailability of trospium chloride after intravesical instillation in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction: A pilot study. *Neurourol Urodyn*. 1999;18(5):447–53.
- 21.** Haupt M, Thommes M, Heidenreich A, Breitzkreutz J. Lipid-based intravesical drug delivery systems with controlled release of trospium chloride for the urinary bladder. *J Control Release*. 2013 Sep;170(2):161–6.
- 22.** Madersbacher HG. Confusion about measuring central nervous system effects. *Curr Urol Rep*. 2004 Nov;5(6):442–6.
- 23.** Geyer J, Gavrilova O, Petzinger E. The Role of P-Glycoprotein in Limiting Brain Penetration of the Peripherally Acting Anticholinergic Overactive Bladder Drug Trospium Chloride. *Drug Metab Dispos*. 2009 Jul;37(7):1371–4.
- 24.** Langguth P, Mutschler E. Lipophilisation of hydrophilic compounds. Consequences on transepidermal and intestinal transport of trospium chloride. *Arzneimittelforschung*. 1987 Dec;37(12):1362–6.
- 25.** Kranz J, Petzinger E, Geyer J. Brain penetration of the OAB drug trospium chloride is not increased in aged mice. *World J Urol*. 2013 Feb 27;31(1):219–24.



- 26.** Todorova A, Vonderheid-Guth B, Dimpfel W. Effects of Tolterodine, Trospium Chloride, and Oxybutynin on the Central Nervous System. *J Clin Pharmacol.* 2001 Jun;41(6):636-44.
- 27.** Pietzko A, Dimpfel W, Schwantes U, Topfmeier P. Influences of trospium chloride and oxybutynin on quantitative EEG in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 1994 Nov;47(4).
- 28.** Breuel HP, Mürtz G, Bondy S, Horkulak J, Gianetti BM. Safety and tolerance of trospium chloride in the high dose range. *Arzneimittelforschung.* 1993 Apr;43(4):461-4.
- 29.** Stöhrer M, Bauer P, Giannetti BM, Richter R, Burgdörfer H, Mürtz G. Effect of Trospium Chloride on Urodynamic Parameters in Patients with Detrusor Hyperreflexia due to Spinal Cord Injuries. *Urol Int.* 1991;47(3):138-43.
- 30.** Cardozo L, Chapple CR, Toozs-hobson P, Grosse-freese M, Bulitta M, Lehmacher W, et al. Efficacy of trospium chloride in patients with detrusor instability: a placebo-controlled, randomized, double-blind, multicentre clinical trial. *BJU Int.* 2001 Dec 24;85(6):659-64.
- 31.** Alloussi S, Laval KU, Ballering-Bruhl B, Grobe-Freese M, Bulitta M SM. Trospium chloride (Spasmo-lyt) in patients with motor urge syndrome (detrusor instability): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled study. *J Clin Res.* 1998;1:439-51.
- 32.** Fröhlich G, Bulitta M, Strösser W. Trospium chloride in patients with detrusor overactivity: meta-analysis of placebo-controlled, randomized, double-blind, multi-center clinical trials on the efficacy and safety of 20 mg trospium chloride twice daily. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002 Jul;40(7):295-303.
- 33.** Rudy D, Cline K, Harris R, Goldberg K, Dmochowski R. Multicenter phase III trial studying trospium chloride in patients with overactive bladder. *Urology.* 2006 Feb;67(2):275-80.
- 34.** Zinner N, Gittelman M, Harris R, Susset J, Kanellos A, Auerbach S. Trospium Chloride Improves Overactive Bladder Symptoms: A Multicenter Phase III Trial. *J Urol* 2004 Jun;171(6 Part 1):2311-5.
- 35.** Biastre K, Burnakis T. Trospium Chloride Treatment of Overactive Bladder. *Ann Pharmacother.* 2009 Feb 3;43(2):283-95.
- 36.** Madersbacher H, Stöhrer M, Richter R, Burgdörfer H, Hachen HJ, Mürtz G. Trospium chloride versus oxybutynin: a randomized, double-blind, multicentre trial in the treatment of detrusor hyper-reflexia. *Br J Urol.* 1995 Apr;75(4):452-6.
- 37.** Osca-Garcia JM, Martinez AE, Conejero SJ JCJ. Trospium chloride versus oxybutynin in the treatment of bladder neurological disorders: a double-blind, randomized clinical trial (abstract). *BJU Int.* 1997;80:44.
- 38.** Halaska M, Ralph G, Wiedemann A, Primus G, Ballering-Brühl B, Höfner K, et al. Controlled, double-blind, multicentre clinical trial to investigate long-term tolerability and efficacy of trospium chloride in patients with detrusor instability. *World J Urol.* 2003 May;20(6):392-9.
- 39.** Hadiji N, Previnaire JG, Benbouzid R, Robain G, Leblond C, Mieusset R, et al. Are oxybutynin and trospium efficacious in the treatment of detrusor overactivity in spinal cord injury patients? *Spinal Cord.* 2014 Sep 22;52(9):701-5.
- 40.** Junemann KP A-SS. Efficacy and tolerability of trospium chloride and tolterodine in 234 patients with urge-syndrome; a double-blind, placebo-controlled, multi-center clinical trial (abstract 107 85B). *Neurourol Urodyn.* 2000;19:488-90.
- 41.** Kosilov K V., Loparev SA, Ivanovskaya MA, Kosilova L V. Comparative Effectiveness of Combined Low- and Standard-Dose Trospium and Solifenacin for Moderate Overactive Bladder Symptoms in Elderly Men and Women. *Urol Int.* 2014;93(4):470-3.
- 42.** Metello J, Nogueira B, Torgal M, Colaço J, Vieira A, Gonçalves V, et al. Comparison of the efficacy and tolerability of solifenacin succinate with or without previous use of trospium chloride. *Int Urogynecol J.* 2007 Jul 26;18(9):1021-5.



- 43.** Bödeker R-H, Madersbacher H, Neumeister C, Zellner M. Dose escalation improves therapeutic outcome: post hoc analysis of data from a 12-week, multicentre, double-blind, parallel-group trial of tiroprium chloride in patients with urinary urge incontinence. *BMC Urol.* 2010 Dec 14;10(1):15.
- 44.** Chapple C. New once-daily formulation for tiroprium in overactive bladder. *Int J Clin Pract.* 2010 Oct;64(11):1535-40.
- 45.** Staskin D, Sand P, Zinner N, Dmochowski R. Once Daily Tiroprium Chloride is Effective and Well Tolerated for the Treatment of Overactive Bladder: Results From a Multi-center Phase III Trial. *J Urol.* 2007 Sep;178(3):978-84.
- 46.** Dmochowski RR, Sand PK, Zinner NR, Staskin DR. Tiroprium 60 mg Once Daily (QD) for Overactive Bladder Syndrome: Results from a Placebo-Controlled Interventional Study. *Urology.* 2008 Mar;71(3):449-54.
- 47.** Staskin DR, Rosenberg MT, Sand PK, Zinner NR, Dmochowski RR. Tiroprium chloride once-daily extended release is effective and well tolerated for the treatment of overactive bladder syndrome: an integrated analysis of two randomised, phase III trials. *Int J Clin Pract.* 2009 Dec;63(12):1715-23.
- 48.** Ginsberg DA, Oefelein MG, Ellsworth PI. Once-daily administration of tiroprium chloride extended release provides 24-hr coverage of nocturnal and diurnal symptoms of overactive bladder: An integrated analysis of two phase III trials. *Neurourol Urodyn.* 2011 Apr;30(4):563-7.
- 49.** Staskin DR, Cardozo L. Baseline incontinence severity is predictive of the percentage of patients continent after receiving once-daily tiroprium chloride extended release. *Int J Clin Pract.* 2009 Jun;63(6):973-6.
- 50.** Chancellor MB, Oefelein MG, Vasavada S. Obesity is associated with a more severe overactive bladder disease state that is effectively treated with once-daily administration of tiroprium chloride extended release. *Neurourol Urodyn.* 2010 Apr;29(4):551-4.
- 51.** Sand PK, Dmochowski RR, Zinner NR, Staskin DR, Appell RA. Tiroprium chloride extended release is effective and well tolerated in women with overactive bladder syndrome. *Int Urogynecol J.* 2009 Dec 29;20(12):1431-8.
- 52.** MacDiarmid SA, Ellsworth PI, Ginsberg DA, Oefelein MG, Sussman DO. Safety and Efficacy of Once-Daily Tiroprium Chloride Extended-release in Male Patients With Overactive Bladder. *Urology.* 2011 Jan;77(1):24-9.
- 53.** Sand PK, Johnson II TM, Rovner ES, Ellsworth PI, Oefelein MG, Staskin DR. Tiroprium chloride once-daily extended release is efficacious and tolerated in elderly subjects (aged ≥ 75 years) with overactive bladder syndrome. *BJU Int.* 2011 Feb;107(4):612-20.
- 54.** Dmochowski RR, Rosenberg MT, Zinner NR, Staskin DR, Sand PK. Extended-Release Tiroprium Chloride Improves Quality of Life in Overactive Bladder. *Value Heal.* 2010 Mar;13(2):251-7.
- 55.** Sand PK, Rovner ES, Watanabe JH, Oefelein MG. Once-Daily Tiroprium Chloride 60 mg Extended Release in Subjects with Overactive Bladder Syndrome Who Use Multiple Concomitant Medications. *Drugs Aging.* 2011 Feb;28(2):151-60.
- 56.** Zinner NR, Dmochowski RR, Staskin DR, Siami PF, Sand PK, Oefelein MG. Once-daily tiroprium chloride 60 mg extended-release provides effective, long-term relief of overactive bladder syndrome symptoms. *Neurourol Urodyn.* 2011 Sep;30(7):1214-9.
- 57.** Murgas S, Adolf D. Evaluation of real-world persistence of propiverine and tiroprium chloride in treatment of overactive bladder in Germany. *Res Reports Urol.* 2019 Jan; Volume 11:9-13.
- 58.** Ivchenko A, Bödeker R-H, Neumeister C, Wiedemann A. Anticholinergic burden and comorbidities in patients attending treatment with tiroprium chloride for overactive bladder in a real-life setting: results of a prospective non-interventional study. *BMC Urol* 2018 Dec 14;18(1):80.



- 59.** Nazir J, Maman K, Neine M-E, Briquet B, Odeyemi IAO, Hakimi Z, et al. Cost-Effectiveness of Mirabegron Compared with Antimuscarinic Agents for the Treatment of Adults with Overactive Bladder in the United Kingdom. *Value Heal.* 2015 Sep;18(6):783-90.
- 60.** Hakimi Z, Kelleher C, Aballéa S, Maman K, Nazir J, Mankowski C, et al. Cost-effectiveness of solifenacin compared with oral antimuscarinic agents for the treatment of patients with overactive bladder in the UK. *J Mark access Heal policy.* 2018;6(1):1438721.
- 61.** Nazir J, Hart WM. The cost-effectiveness of solifenacin vs. trospium in the treatment of patients with overactive bladder in the German National Health Service. *J Med Econ.* 2014 Jun 16;17(6):408-14.
- 62.** Staskin DR, Harnett MD. Effect of trospium chloride on somnolence and sleepiness in patients with overactive bladder. *Curr Urol Rep.* 2004 Nov;5(6):423-6.
- 63.** Staskin D, Kay G, Tannenbaum C, Goldman HB, Bhashi K, Ling J, et al. Trospium chloride has no effect on memory testing and is assay undetectable in the central nervous system of older patients with overactive bladder. *Int J Clin Pract.* 2010 Aug;64(9):1294-300.
- 64.** Staskin D, Kay G, Tannenbaum C, Goldman HB, Bhashi K, Ling J, et al. Trospium chloride is undetectable in the older human central nervous system. *J Am Geriatr Soc.* 2010 Aug;58(8):1618-9.
- 65.** Geller EJ, Dumond JB, Bowling JM, Khandelwal CM, Wu JM, Busby-Whitehead J, et al. Effect of Trospium Chloride on Cognitive Function in Women Aged 50 and Older: A Randomized Trial. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2017 Mar;23(2):118-23.
- 66.** Pfeiffer A, Schmidt T, Holler T, Herrmann H, Pehl C, Wendl B, et al. Effect of trospium chloride on gastrointestinal motility in humans. *Eur J Clin Pharmacol.* 1993 Mar;44(3):219-23.
- 67.** Turkoglu AR, Parmak Yener N, Coban S, Guzelsoy M, Emul A, Demirbas M, et al. Effect of trospium chloride therapy on intraocular pressure and tear secretion in overactive bladder patients. *Cutan Ocul Toxicol.* 2017 Oct 2;36(4):331-5.



SPASMEX® cloreto de tróspio. FORMA FARMACÊUTICA, VIA DE ADMINISTRAÇÃO E APRESENTAÇÕES. Comprimido revestido de 30 mg. Caixa com 10, ou 90 comprimidos. USO ORAL. USO ADULTO. **INDICAÇÕES:** Spasmex® está indicado para o tratamento da instabilidade do detrusor ou hiperreflexia do detrusor acompanhada pelos sintomas da polaciúria, urgência miccional e incontinência urinária de urgência. **CONTRAINDICAÇÕES:** Hipersensibilidade ao cloreto de tróspio ou a qualquer um dos constituintes da formulação do produto; em indivíduos com retenção urinária, glaucoma de ângulo fechado, taquiarritmia, miastenia gravis, doenças inflamatórias intestinais crônicas (colite ulcerativa ou doença de Crohn), megacolon tóxico e insuficiência renal terminal (clearance de creatinina < 10 mL/min/1,73 m²). **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** Recomenda-se atenção especial quando o cloreto de tróspio é usado em indivíduos com as seguintes condições clínicas: obstrução no trato gastrointestinal (por exemplo, estenose pilórica), obstrução do fluxo urinário com risco de urina residual, neuropatia autonômica, hérnia de hiato com esofagite de refluxo e situações nas quais um aumento da frequência cardíaca é indesejável (por exemplo, hipertireoidismo, doença coronariana e insuficiência cardíaca). O uso em indivíduos com insuficiência hepática grave não é recomendado. Também se recomenda atenção em indivíduos com insuficiência hepática leve à moderada. Indivíduos com intolerância hereditária à galactose, deficiência de lactase ou mal absorção de glicose e galactose não devem tomar Spasmex®. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Aumento dos efeitos anticolinérgicos dos seguintes medicamentos: amantadina, antidepressivos tricíclicos, quinidina, anti-histamínicos e disopiramida, bem como um aumento do efeito taquicárdico dos β-simpaticomiméticos; Diminuição do efeito de substâncias pró-cinéticas, como a metoclopramida e a cisaprida. **REAÇÕES ADVERSAS:** As reações adversas observadas durante o tratamento com o cloreto de tróspio são causadas principalmente pelo seu efeito anticolinérgico típico, tais como boca seca, dispepsia ou constipação. **POSOLOGIA:** A dose diária recomendada de cloreto de tróspio é de 45 mg. Após avaliação médica da eficácia e da tolerabilidade, a dose diária pode ser reduzida para 30 mg. **Indivíduos com insuficiência renal:** Uma dose diária de 15 mg (correspondente a 1 comprimido de Spasmex® 15 mg ou metade do comprimido de Spasmex® 30 mg) não deve ser excedida. Em indivíduos com insuficiência renal moderada e grave (clearance de creatinina entre 10 e 50 mL/min/1,73 m²), a dose inicial deve ser reduzida de acordo com a gravidade da insuficiência renal. - Spasmex® 15 mg. A dose diária recomendada é de 1 x 15 mg ou 2 – 3 x 7.5 mg (correspondem a 2 – 3 x ½ comprimidos). Os comprimidos revestidos de 15 mg podem ser partidos em doses iguais de 7.5 mg cada. - Spasmex® 30 mg. A dose diária recomendada é de 1 x 15 mg (corresponde a ½ comprimido) ou 1 – 2 x 15 mg (correspondem a 1 – 2 x ½ comprimidos) a cada dois dias. Os comprimidos revestidos de 30 mg podem ser partidos em doses iguais contendo 15 mg cada. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. Reg. MS nº 1.0118.0631. APSEN FARMACÊUTICA S/A. SPASMEX_V02.**

CONTRAINDICAÇÕES: Spasmex® está contraindicado em indivíduos com retenção urinária, glaucoma de ângulo fechado, taquiarritmia, miastenia gravis, doenças inflamatórias intestinais crônicas (colite ulcerativa ou doença de Crohn), megacolon tóxico e insuficiência renal terminal (clearance de creatinina < 10 mL/min/1,73 m²). **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Aumento dos efeitos anticolinérgicos dos seguintes medicamentos: amantadina, antidepressivos tricíclicos, quinidina, anti-histamínicos e disopiramida, bem como um aumento do efeito taquicárdico dos β-simpaticomiméticos; Diminuição do efeito de substâncias pró-cinéticas, como a metoclopramida e a cisaprida.

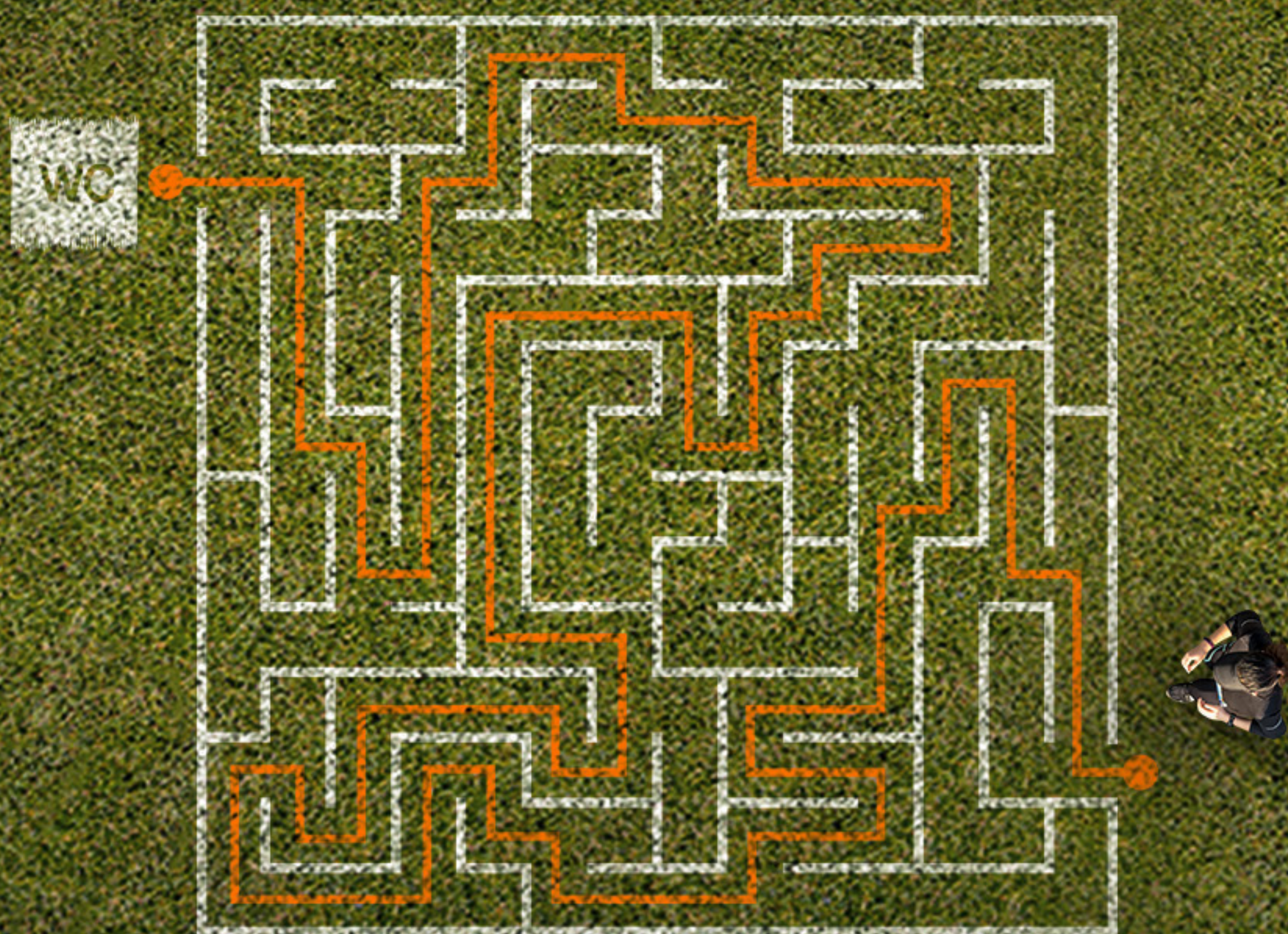
SPASMEX® É UM MEDICAMENTO. DURANTE SEU USO, NÃO DIRIJA VEÍCULOS OU OPERE MÁQUINAS, POIS SUA AGILIDADE E ATENÇÃO PODEM ESTAR PREJUDICADAS.



Spasmex[®]

Cloreto de tróspio

Seu paciente no controle da situação.



Controle dos sintomas da bexiga hiperativa preservando o SNC.¹



O único anticolinérgico para tratamento da bexiga hiperativa que não ultrapassa a barreira hematoencefálica.²



Baixa interação medicamentosa (Citocromo P450).³



Comprimido facilmente divisível que permite titulação de dose.⁴

Referências bibliográficas: 1. Fabrik PC. Efficacy and Safety of trospium chloride in patients with proven motor urge incontinence, 2000. 2. Rovner ES. Trospium chloride in the management of overactive bladder. *Drugs*. 2004;64(21):2433-46. 3. Beckmann-Knopp S, Rietbrock S, Weyhenmeyer R, Böcker RH, Beckurts KT, Lang W, Fuhr U. Inhibitory effects of trospium chloride on cytochrome P450 enzymes in human liver microsomes. *Pharmacol Toxicol*. 1999 Dec;85(6):299-304. 4. Bula Spasmex.

Material destinado exclusivamente a profissionais da saúde habilitados a prescrever medicamentos. Proibida a reprodução ou transmissão parcial ou total do conteúdo deste material por qualquer meio sem autorização prévia da Apsen Farmacêutica. - Junho/2022

