



MONOGRAFIA CIENTÍFICA



APSEN
FARMACÉUTICA

BEXIGA HIPERATIVA

Rogério de Fraga

Prof. Associado de Urologia
Departamento de Cirurgia
CHC-UFPR.

Cristiano Mendes Gomes

Prof. Livre Docente de Urologia da Faculdade
de Medicina da USP.

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

05	A doença e suas correlatas
06	1. INTRODUÇÃO
06	2. ETIOLOGIA DA SÍNDROME DA BEXIGA HIPERATIVA
08	3. FENOTIPAGEM DE ACORDO COM A DEMONSTRAÇÃO URODINÂMICA DE HIPERATIVIDADE DO DETRUSOR
	3.1. Hipótese miogênica: urgência originada do detrusor
	3.2. Hipótese uroteliogênica: urgência originada do urotélio/suburotélio da bexiga
	3.3. Hipótese uretrogênica: urgência originada a partir de alterações uretrais
	3.4. Hipótese supraespinal: urgência originada do cérebro e tronco cerebral
	3.5. Hipoatividade do detrusor
12	4. FENOTIPAGEM DE ACORDO COM COFATORES FISIOPATOLÓGICOS
	4.1. Síndrome metabólica
	4.2. Distúrbios afetivos
	4.3. Deficiência de hormônios sexuais
	4.4. Microbiota urinária
	4.5. Distúrbios gastrointestinais funcionais
	4.6. Disfunções do sistema nervoso autonômico
16	5. COMO IDENTIFICAR OS FENÓTIPOS?
	5.1. A Bexiga hiperativa em pessoas idosas
	5.2. Considerações clínicas nas mulheres idosas com Bexiga Hiperativa
19	6. AVALIAÇÃO CLÍNICA E EXAME FÍSICO
	6.1. História clínica
	6.2. Exame físico
	6.3. Urodinâmica
	6.4. Testes de laboratório e testes adicionais
22	7. CONCLUSÃO
23	8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ÍNDICE

26 Tratamento da bexiga hiperativa

27 1. TRATAMENTO DE 1ª LINHA

1.1. Modificações de estilo de vida e terapia comportamental

a) Orientações dietéticas e ingesta hídrica

b) Reeducação vesical

1.2. Fisioterapia

a) Exercício da musculatura pélvica com ou sem biofeedback

b) Estimulação elétrica perineal

c) Estimulação elétrica transcutânea do nervo tibial

29 2. TRATAMENTO DE 2ª LINHA

2.1. Tratamento farmacológico

a) Antagonistas muscarínicos

b) Agonista beta-3-adrenérgicos

c) Antidepressivos tricíclicos

32 3. TRATAMENTO DE 3ª LINHA

3.1. Toxina botulínica

3.2. Neuromodulação sacral

33 4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

36 Cloreto de tróspio - A molécula

42 1. ESTUDOS CLÍNICOS

51 2. CONSIDERAÇÕES FINAIS

52 3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS



A doença e suas correlatas

Rogério de Fraga

Prof. Associado de Urologia
Departamento de Cirurgia
CHC-UFPR.





1. INTRODUÇÃO

A Síndrome da Bexiga Hiperativa (BH) é uma condição pluri-patológica em até 83,5% das pacientes, em que muitos aspectos clínicos e socioemocionais coexistem. Este fato acarreta a necessidade do uso racional de medicamentos e terapias, uma vez que a polimedicação está presente em 73.4% dos casos.¹

A Síndrome da Bexiga Hiperativa é um complexo de sintomas definido pela Sociedade Internacional de Continência (ICS) e pela Associação Internacional de Uroginecologia (IUGA) como “urgência urinária, geralmente acompanhada por frequência aumentada de micções e noctúria com ou sem incontinência, na ausência de condições patológicas ou metabólicas que expliquem esses sintomas.”^{2,3}

Estudos norte-americanos têm reportado prevalência de 16,9% em mulheres, aumentando progressivamente até 30,9% nas pacientes com 65 anos ou mais. Estudos europeus relatam aumento da prevalência a partir dos 40 anos, sendo frequência urinária aumentada o sintoma mais evidente em 85% dos casos, seguido da urgência em 54%, e urgência associada à incontinência em 36%.^{4,5}

É altamente prevalente, afetando até 12% da população adulta em geral, e pode impactar negativamente na qualidade de vida dos portadores.⁶

A característica mais marcante desta síndrome é a urgência urinária, que é descrita como “um desejo repentino e inadiável de urinar.

A frequência urinária é maior, ocorrendo mais de sete vezes durante o dia, e a noctúria, caracterizada pela interrupção do sono em função do desejo de urinar, é um dos sintomas mais impactantes. Urge-incontinência é a perda involuntária de urina associada ou precedida de urgência para urinar.⁷

2. ETIOLOGIA DA SÍNDROME DA BEXIGA HIPERATIVA

A alta taxa de descontinuação de medicamentos no tratamento da Bexiga Hiperativa e resultados de recentes ensaios clínicos aleatorizados comparando opções cirúrgicas destacam a limitação de uma abordagem “tamanho único” que tenta compreender a Síndrome da Bexiga Hiperativa de forma padronizada.

Devido à dificuldade em identificar uma patologia subjacente para o desenvolvimento da Bexiga Hiperativa na maioria dos pacientes, a síndrome é frequentemente rotulada como “idiopática”.

Recentemente foi sugerido que existem vários subtipos de Bexiga Hiperativa, podendo-se delinear alguns fenótipos que poderiam ser úteis na compreensão e no planejamento terapêutico.^{8,9,10,11}



Fenotipagem de acordo com fatores fisiopatológicos	Fenotipagem de acordo com demonstração urodinâmica da hiperatividade detrusora
Síndrome metabólica	Miogênica
Distúrbios afetivos	Uroteliogênica
Deficiência de hormônios sexuais	Uretrogênica
Microbiota urinária	Supraespinal
Disfunções gastrointestinais funcionais	Uroteliomiogênica: hipoatividade detrusora
Disfunções do sistema nervoso autônomo	

Tabela 1 – Classificação dos Fenótipos da Bexiga Hiperativa. Adaptado de *Review – Female Urology – Incontinence – Editor’s Choice A Comprehensive Review of Overactive Bladder Pathophysiology: On the Way to Tailored Treatment Benoit Peyronnet et al.

A causa da Bexiga Hiperativa não é completamente compreendida e entende-se sua ocorrência como multifatorial. O trato urinário baixo tem duas funções principais: a de Armazenamento e a de Esvaziamento.

Durante a fase de armazenamento, todo o desenho funcional é para manter a bexiga no padrão “Reservatório” acomodando novos volumes enquanto sinaliza neurologicamente este avanço. Em um determinado momento, funções corticais superiores determinam uma virada de chave e a bexiga assume o modo “Bomba de Esvaziamento”, onde o assoalho pélvico e o esfínter são relaxados, e, reflexamente, o detrusor inicia a contração para produzir o esvaziamento. Esta alternância Reservatório/Esvaziamento deve acontecer de 4 a 5 vezes ao dia numa pessoa adulta que mantém sua hidratação de forma adequada.

O ponto-chave na compreensão da fisiopatologia da Síndrome da Bexiga Hiperativa é entender por que e quais são os gatilhos de ativação do sistema Reservatório/Esvaziamento.

A intensificação de sinais sensitivos pode modificar toda a cascata de eventos subsequentes, ou o modo como a informação é gerenciada no nível cortical, ou mesmo, na interdependência da propriocepção e do controle da musculatura pélvica. Desta forma, depende-se do correto funcionamento e do controle das vias neurológicas autonômicas e somáticas.



3. FENOTIPAGEM DE ACORDO COM A DEMONSTRAÇÃO URODINÂMICA DE HIPERATIVIDADE DO DETRUSOR

A hiperatividade do detrusor é definida pela International Continence Society (ICS) como “contrações involuntárias do detrusor observadas no estudo urodinâmico durante a fase de enchimento, que podem ser espontâneas ou provocadas” com ou sem perdas urinárias associadas.

Aproximadamente 90% da hiperatividade detrusora geradora de sintomas como aumento da frequência e urgência, com ou sem incontinência, é classificada como idiopática, pois não tem uma etiologia reconhecida. Nos pacientes com doenças neurológicas, estes achados tendem a ser associados à doença de base.

A hiperatividade detrusora é frequentemente considerada sinônimo de Bexiga Hiperativa.¹² No entanto, a ocorrência deste achado está presente em apenas 50% de pacientes com BH do sexo feminino, o que levou a mais pesquisas para considerar a existência de mecanismos alternativos relacionados ao papel do urotélio, suburotélio, uretra e sistema nervoso central (SNC) na patogênese da BH. Isso sugere que um mecanismo de “sinalização aferente da bexiga” contribui para o complexo de sintomas de BH. Cada um desses mecanismos exerce seu efeito em diferentes níveis da via aferente da bexiga.

3.1. Hipótese miogênica: urgência originada do detrusor

Os trabalhos pioneiros de brading sugerem que a urgência está principalmente relacionada à disfunção miogênica inerente à hipersensibilidade relacionada à denervação. Drake et al. depois propôs que a Hiperatividade Detrusora pode resultar de alterações histológicas do detrusor, levando ao acoplamento elétrico anormal de células musculares lisas para que os movimentos fisiológicos tornem-se sincronizados com o detrusor involuntário ativo durante a contração.¹³

No entanto, outros dados sugerem que o aumento da sinalização aferente resultante de disfunção urotelial/suburotelial **pode contribuir para ocorrência de contrações involuntárias do detrusor** ou que a **hiperatividade detrusora poderia ser iniciada a partir de mudanças no controle neural central do reflexo da micção.**

Como a definição e o diagnóstico de hiperatividade detrusora estão bem padronizados, esse critério tem sido considerado como gabarito para a análise do perfil de pacientes com BH e foi investigado, mas os resultados têm sido ruins em relação a seu impac-



to nos resultados do tratamento. Entre os atuais armamentários terapêuticos, apenas o uso de tratamentos conservadores, uso de medicações e neuromodulação sacral ou toxina botulínica estão suportados com nível 1 de evidência em pacientes com Hiperatividade Detrusora presente na Urodinâmica.

3.2. Hipótese uroteliogênica: urgência originada do urotélio/suburotélio da bexiga

Demonstrou-se que tanto a Hiperatividade detrusora quanto a percepção de enchimento vesical podem provocar sensação de urgência. Desde então, muitos estudos têm demonstrado alterações de sensibilidade em pacientes com Bexiga Hiperativa.¹⁴

As publicações recentes sobre o papel das vias aferentes suportam a ideia de que a urgência pode resultar de uma disfunção urotelial/suburotelial em alguns pacientes que não manifestam a Hiperatividade Detrusora.

A incontinência urinária por urgência pode ser menos frequente nesse grupo, mas a frequência urinária aumentada é o sintoma mais frequente.^{15,16}

Isso é possivelmente mediado pela alteração na propriedade de sinalização sensorial do urotélio e fibroblastos suburoteliais, e da disfunção simpática. Além disso, contrações originadas a partir da própria mucosa têm sido sugeridas como causa da urgência.¹⁷

Ações terapêuticas capazes de modular as vias sensitivas atuando nas aferências vesicais e na liberação de neurotransmissores como a Toxina Botulínica, agonistas beta-3, e inibidores da fosfodiesterase podem ser boas opções para esses pacientes.

Embora não se conheça completamente o mecanismo de ação, Antimuscarínicos, Biofeedback, e Neuromodulação Sacral têm demonstrado redução da hipersensibilidade e devem ser considerados no armamentário terapêutico para pacientes com este fenótipo.^{18,19,20,21}

3.3. Hipótese Uretrogênica: Urgência originada a partir de alterações uretrais

Através de modelos animais, foi demonstrado que a ativação das aferências uretrais podem modular o reflexo da micção, e postulou-se que a entrada de urina na uretra proximal de pacientes nas quais esta não esteja adequadamente coaptada (com



incontinência de esforço) pode estimular as vias aferentes e induzir ou aumentar a hiperatividade detrusora.²²

Essa hipótese é sustentada pelo fato de que **muitos pacientes experienciam a urgência quando mudam da posição sentada/deitada para a posição supina**. Este sinal clínico sustenta a hipótese uretrogênica da Bexiga Hiperativa, embora não seja demonstrada a hiperatividade detrusora no estudo urodinâmico, pois a coleta do exame é realizada frequentemente em posição sentada, e a presença do cateter uretral pode interferir no mecanismo sensorial da uretra proximal.

Tem sido sugerido que durante o exame, a indução de contrações involuntárias do detrusor a partir de manobras de valsalva possa auxiliar no estudo da hiperatividade detrusora. Desta forma, é racional estabelecer que a correção cirúrgica da hiper-mobilidade uretral pode tratar esta sintomatologia em algumas pacientes, notadamente as que apresentam incontinência urinária mista. O paradoxo se estabelece à medida que encontramos pacientes com incontinência de esforço genuína desenvolvida no pós-operatório, o que chamamos de urgência “de novo”, ou seja, não apresentavam o sintoma antes da manipulação cirúrgica e passam a referir depois. Isso pode estar presente em até 10% das pacientes submetidas a qualquer técnica.

A teoria integral postulada por Petrus²³ sugere que a urgência ocorre em pacientes com prolapso vaginal devido à ativação precoce do reflexo da micção, pois a frouxidão vaginal seria inábil em manter os receptores em condições funcionais adequadas. Essa hipótese é sustentada pelas altas **taxas de resolução desse sintoma em pacientes submetidas à correção cirúrgica**.

Além da deterioração funcional da uretra, o conceito de instabilidade esfinteriana vem se desenvolvendo. Fundamenta-se na variação da pressão uretral durante a fase de enchimento, produzindo urgência devido à falta de controle e modulação pudenda ou central.

Dois outros mecanismos de sintomas de BH devido à incontinência urinária aos esforços graves podem estar incluídos nessa hipótese uretrogênica.

Em primeiro lugar, a perda urinária constante em pacientes com IUE grave pode resultar numa uretra cronicamente insuficiente, “desfuncionalizando” a bexiga.

Esses pacientes podem desenvolver Hiperatividade Detrusora gerando urgência³¹. Essas disfunções vesicais têm se resolvido em muitos casos após a correção cirúrgica da IUE, restaurando o ciclo fisiológico de armazenamento e esvaziamento da bexiga³¹. O segundo mecanismo seria frequência urinária preventiva para prevenir episódios de incontinência em pacientes com IUE grave.



3.4. Hipótese supraespinal: urgência originada do cérebro e tronco cerebral

O controle neural da micção tem sido muito estudado nas últimas décadas. Algumas evidências suportam duas principais hipóteses. “Bexiga Hiperativa Cerebral (*Brain OverActive Bladder*)”: Uma com e outra sem Hiperatividade detrusora.³⁴

As estruturas associadas são a ínsula (menores volumes da bexiga) e o giro cingulado anterior/área motora suplementar (volumes mais altos) que podem ser os elementos neurais da urgência sem hiperatividade detrusora, enquanto o mecanismo neural dessa parece ser a desativação no córtex pré-frontal.³⁴

A diferença na atividade supraespinal entre Pacientes Bexiga Hiperativa com ou sem hiperatividade detrusora foi confirmado por Tadic et al.³⁵, demonstrando que **idade mais avançada e uma maior carga de danos à substância branca em pacientes com hiperatividade detrusora estão associados ao comprometimento urinário funcional mais grave.**

Vários relatórios apoiam a hipótese de que esta “doença da substância branca” poderia ser o substrato anatômico para a etiologia cerebral da BH associada à hiperatividade, talvez por meio de hipoperfusão frontal³⁶.

As terapias comportamentais parecem adequadas para tratar a “Bexiga Hiperativa Cerebral”, oferecendo a possibilidade de retrainar a rede supraespinal para que esta funcione normalmente, como recentemente evidenciado por Griffiths et al.³⁷. Curiosamente, esses autores observaram dois padrões de reações cerebrais ao enchimento da bexiga e foram capazes de prever uma resposta positiva ou não ao biofeedback³⁷.

A Neuromodulação Sacral demonstrou-se uma opção para influenciar a atividade em várias áreas cerebrais envolvidas no controle da micção, e para promover reorganização neuroplástica da atividade cortical³⁸. Algumas evidências sugerem que a estimulação do nervo tibial posterior (PTNS) também poderia desencadear a reorganização plástica da rede cortical envolvida no controle da micção³⁹.

3.5. Hipoatividade do Detrusor

A bexiga hipoativa é definida pela *International Continence Society*, a partir de correlações com achados urodinâmicos, como “uma contração de força e/ou duração reduzidas, resultando em esvaziamento prolongado da bexiga e/ou falha em alcançar o esvaziamento da bexiga dentro de um período de tempo normal”.²⁴



O fato é que enquanto a Bexiga Hipoativa é uma síndrome que correlaciona sinais e sintomas miccionais com achados urodinâmicos, os sintomas causados pela hipoatividade detrusora se sobrepõem àqueles encontrados na Bexiga Hiperativa e merecem ser mais bem estudados, pois podem estar presentes em mais da metade dos pacientes com essa queixa.²⁵

A ocorrência de urgência urinária pode estar presente em pacientes com hipoatividade detrusora, mas nesse caso estará associada a resíduo pós-miccional elevado e alterações da capacidade funcional vesical. Além disso, a urgência nessa população pode ser **atribuída à vigência de infecções do trato urinário secundárias e à retenção urinária crônica**. Há duas correntes vigentes sugerindo a etiologia do detrusor hipoativo, uma menciona a disfunção urotelial e suburotelial, e a outra, a disfunção miogênica do próprio detrusor.

Algumas tentativas terapêuticas como uso de inibidores da colinesterase têm sido aplicadas, mas ainda não há comprovação clínica de sua efetividade. O manejo destes pacientes continua sendo o **cateterismo vesical intermitente limpo e medidas higienodietéticas**, e há espaço para e neuromodulação sacral em pacientes com sobreposição de sintomas de detrusor hipoativo e Bexiga Hiperativa.²⁶

4. FENOTIPAGEM DE ACORDO COM COFATORES FISIOPATOLÓGICOS

4.1. Síndrome Metabólica

A associação de Síndrome Metabólica e Bexiga Hiperativa tem sido demonstrada em muitos estudos, principalmente entre obesidade e BH. Embora tenha sido descrita inicialmente em homens com HBP, atualmente se considera que a BH pode ocorrer igualmente em homens e mulheres com Síndrome Metabólica.^{27,28}

Alguns aspectos são relevantes nesta condição: há um aumento significativo da carga mecânica das terminações sensitivas do trígono e colo vesical, e fatores como o dano oxidativo, inflamação sistêmica, e resistência periférica à insulina promovem isquemia pélvica crônica e disfunção urotelial.

Muitos tratamentos já estabelecidos na literatura como anticolinérgicos, toxina botulínica, neuromodulação sacral têm sido relatados como menos eficientes nessa população.



Por esse motivo, deve ser incentivado o tratamento da condição metabólica, como programa de perda ponderal, acompanhamento endocrinológico, e cirurgia bariátrica, pois atuarão em nível sistêmico no manejo da condição.²⁹

4.2. Distúrbios Afetivos

Está bem descrito que a BH pode afetar os indivíduos causando ansiedade e depressão, e algumas evidências sugerem a via reversa de que a ansiedade e a depressão sejam fatores de risco para o desenvolvimento de Bexiga Hiperativa.³⁰

A função miccional tem passagem no circuito límbico, razão pela qual esta associação está cada vez mais estabelecida. Achados sugerem maior reatividade psicológica e estresse psiquiátrico em mulheres com Bexiga Hiperativa, comparadas ao controle.

A presença de agentes estressores agudos parece exacerbar a Urgência em mulheres com Bexiga Hiperativa, desta forma, a avaliação de marcadores da resposta ao estresse podem sugerir futuros alvos de abordagem diagnóstica e terapêutica.³¹

Um dos elementos objetivos encontrados neste contexto é o Fator de Crescimento Neural aumentado em várias condições psiquiátricas como Demência, Depressão, Esquizofrenia, Autismo, Síndrome de Rett, Anorexia Nervosa e Bulimia.

Nesse caso, a Bexiga Hiperativa elevaria o Fator de Crescimento Neural como parte de sua fisiopatologia intrínseca, ou a Bexiga Hiperativa seria uma manifestação visceral de uma Doença Psiquiátrica?³² Assim, pode haver uma associação bidirecional entre transtornos afetivos e BH, com mecanismos biológicos subjacentes comuns resultando na coocorrência de ambos os distúrbios. A liberação de Corticotrofinas (CRF) tem sido investigada como um possível contribuinte fisiopatológico comum para BH e ansiedade/depressão³³.

A depleção de serotonina tem sido postulada como outra fisiopatologia compartilhada tanto para ansiedade/depressão quanto para BH, pois seu papel em transtornos afetivos está bem estabelecido e vários estudos experimentais demonstraram que a redução de níveis de serotonina no SNC foi acompanhada por frequência e hiperatividade detrusora³⁴.

Função basal e ativação do eixo hipotálamo-hipófise em mulheres com Bexiga Hiperativa na menopausa.

Smith demonstrou que achados sugerem maior reatividade psicológica e estresse psiquiátrico em mulheres com Bexiga Hiperativa, comparadas ao controle.³⁵



“Existe uma correlação positiva entre a percepção dos níveis de estresse e a intensidade dos sintomas urinários, impactando na qualidade de vida de pacientes com Bexiga Hiperativa.”³⁶

“Há uma correlação positiva entre a severidade dos níveis de Ansiedade e Bexiga Hiperativa ou Incontinência Urinária.”³⁷

4.3. Deficiência de Hormônios Sexuais

O impacto da deficiência de hormônios sexuais no trato urinário inferior em pacientes do sexo feminino foi claramente estabelecido com receptores de estrogênio e progesterona demonstrados na uretra, bexiga, e músculos do assoalho pélvico³⁸.

Estudos epidemiológicos têm apoiado o papel da deficiência de hormônio sexual na etiogênese de LUTS, com até 70% das mulheres relacionando o início da incontinência urinária com o fim do ciclo menstrual.³⁸

Vários mecanismos podem explicar o papel da privação de estrogênio no início da urgência, como aumento da contratilidade do detrusor por ativação da via Rho-quinase, aumento da liberação de acetilcolina, alterações na sinalização aferente urotelial ou expressão aumentada de conexina-43.

Bexiga Hiperativa nestes pacientes é comumente associada a ITU e sintomas vulvovaginais como ressecamento vaginal, prurido e dispareunia, que foram recentemente definidos como um sintoma complexo conhecido como síndrome geniturinária da menopausa.

De acordo com a meta-análise da Cochrane, o uso de estrogênio vaginal pode melhorar a incontinência urinária, especialmente Urge-Incontinência Urinária, embora a relevância desta opção possa ser questionada em mulheres sem hipotrofia vaginal.

Dentro de um ensaio clínico, Nelken et al. relataram efeitos semelhantes quando usando um anel de estradiol vaginal ou oxibutinina oral em mulheres na pós-menopausa com BH, mas com mais efeitos para a oxibutinina, o que reforça o papel suposto do estrogênio local nessas pacientes.

Em contraste com as mulheres, as **evidências sobre deficiência de hormônios sexuais como fator causador de BH em homens são escassas**, mas estudos experimentais sugerem que a testosterona pode diminuir a excitabilidade do detrusor, melhorar a fibrose da parede vesical, e pode afetar a liberação do mediador urotelial, fornecendo uma justificativa para um papel causador da deficiência androgênica na etiopatologia da BH.

A reposição de testosterona demonstrou melhorar os LUTS em pacientes do sexo masculino, infelizmente sem análise pormenorizada dos sintomas de armazenamento.



4.4. Microbiota Urinária

Seguindo os avanços nos métodos de cultura, dados recentes sugeriram que o trato urinário humano contém comunidades referidas como microbiota urinária, desafiando o velho dogma de que a urina geralmente é estéril.

De acordo com estudos preliminares recentes, a microbiota da urina pode desempenhar um papel na patogênese da Bexiga Hipertrofica, embora os mecanismos subjacentes à relação causal, bem como suas possíveis implicações terapêuticas, ainda não estejam claros. **Foi detectada maior carga de DNA bacteriano em pacientes com urge-incontinência urinária**, com diversidade de microbioma urinário possivelmente diminuída.

Alguns *Lactobacillus spp.* (por exemplo, *Lactobacillus crispatus*) podem ser marcadores de uma bexiga feminina saudável, com uma carga possivelmente menor de *Lactobacillus* em pacientes com incontinência urinária por urgência. Devido às suas qualidades produtoras de ácido, *Lactobacillus spp.* podem proteger o trato urinário inferior controlando o crescimento de bactérias mais virulentas incapazes de sobreviver em um ambiente ácido.

Enquanto a administração intravaginal de *Lactobacillus* mostrou-se promissora na prevenção de ITU recorrentes, nenhum estudo até o momento investigou o papel dos probióticos *Lactobacillus* na BH. **Vários estudos preliminares sugerem um impacto significativo da microbiota urinária sobre os resultados de vários tratamentos** da BH como antimuscarínicos ou injeção intravesical de toxina botulínica, com as pacientes de melhor resposta tendo maior probabilidade de apresentar microbiota mais estável na linha de base, e pacientes disbióticos, maior refratariedade.^{39,40,41,42,43,44}

Isso suporta a ideia de que a BH relacionada à microbiota urinária pode não ser tratada de forma eficaz por tratamentos convencionais de BH, embora os dados dos três estudos disponíveis sejam contraditórios. Em um estudo recente, **um microbiota urinário aberrante com menor diversidade foi positivamente correlacionado com níveis mais elevados de depressão e ansiedade**, que sugere que a microbiota urinária pode ter o mesmo potencial como a microbiota intestinal para se comunicar com o cérebro, notavelmente provocando sensibilização central.

Daí, como o eixo cérebro-intestino-microbiota é bem estabelecido, um eixo cérebro-bexiga-microbiota também poderia existir. Se este eixo poderia envolver os mesmos mecanismos de comunicação (liberação de neurotransmissores, sistema imunológico estimulação, etc.) e ser integrado como parte de um eixo da microbiota cérebro-intestino-bexiga através da sensibilização central, merece uma investigação mais aprofundada, mas pode fornecer uma melhor compreensão da síndrome BH.



4.5. Distúrbios Gastrointestinais Funcionais

A **bexiga, o cólon e o reto** têm a mesma origem embriológica. Ambos se desenvolvem a partir da cloaca, por isso compartilham vias neurais derivadas da coluna vertebral com dicotomizações aferentes que inervam ambos os órgãos e convergem numa raiz ganglionar dorsal única que permite mecanismos de comunicação entre a bexiga e o cólon, conhecido como comunicação cruzada.

Essas vias neurais comuns também podem ser os motores da sensibilização cruzada, definida como sensibilização de nervos aferentes de um dos órgãos pélvicos devido a uma agressão de outro. Towner e colaboradores demonstraram através de Resonância Magnética que a colite induzida de forma experimental em animais com ácido sulfônico trinitrobenzeno (TNBS) aumenta a permeabilidade urotelial, inferindo o conceito de que a atividade inflamatória colônica pode produzir variações no funcionamento urotelial, a chamada comunicação cruzada.⁴⁵

A coocorrência de problemas urológicos e distúrbios funcionais gastrointestinais relatados em vários estudos poderia ser explicada pelo menos em parte, pelo mecanismo de comunicação e sensibilização cruzada dos órgãos pélvicos.

Vários autores sugeriram associações bidirecionais entre BH e incontinência fecal ou obstipação. No entanto, a condição gastrointestinal que mais frequentemente está inter-relacionada à BH é a síndrome do intestino irritável (SII), com uma prevalência de SII perto de 33,3% em pacientes com BH, sendo ambos os distúrbios caracterizados pelo aumento da frequência de esvaziamento visceral devido ao aumento da sensibilidade (urgência para BH; dor e desconforto para SII).

No entanto, alguns autores sugeriram recentemente que a **sensibilização central pode ser uma disfunção primária** que afeta a coocorrência de distúrbios funcionais gastrointestinais e urológicos juntamente com distúrbios afetivos (ou seja, ansiedade e depressão) como parte de um eixo cérebro-intestino-bexiga.

A microbiota do intestino e da bexiga podem estar envolvidas como fatores causais através da sensibilização periférica e central, o que apoiaria a ideia de uma microbiota atuante no eixo cérebro-intestino-bexiga.

Os tratamentos direcionados à bexiga, ou ao aparelho colorretal, trazem **melhora mútua aos distúrbios funcionais** do outro órgão, o que pode subsidiar a indicação de tratamentos que comprovadamente atingem tanto a bexiga e o intestino neste fenótipo, como neuromodulação sacral e estimulação do nervo tibial posterior.



4.6. Disfunções do Sistema Nervoso Autônomo

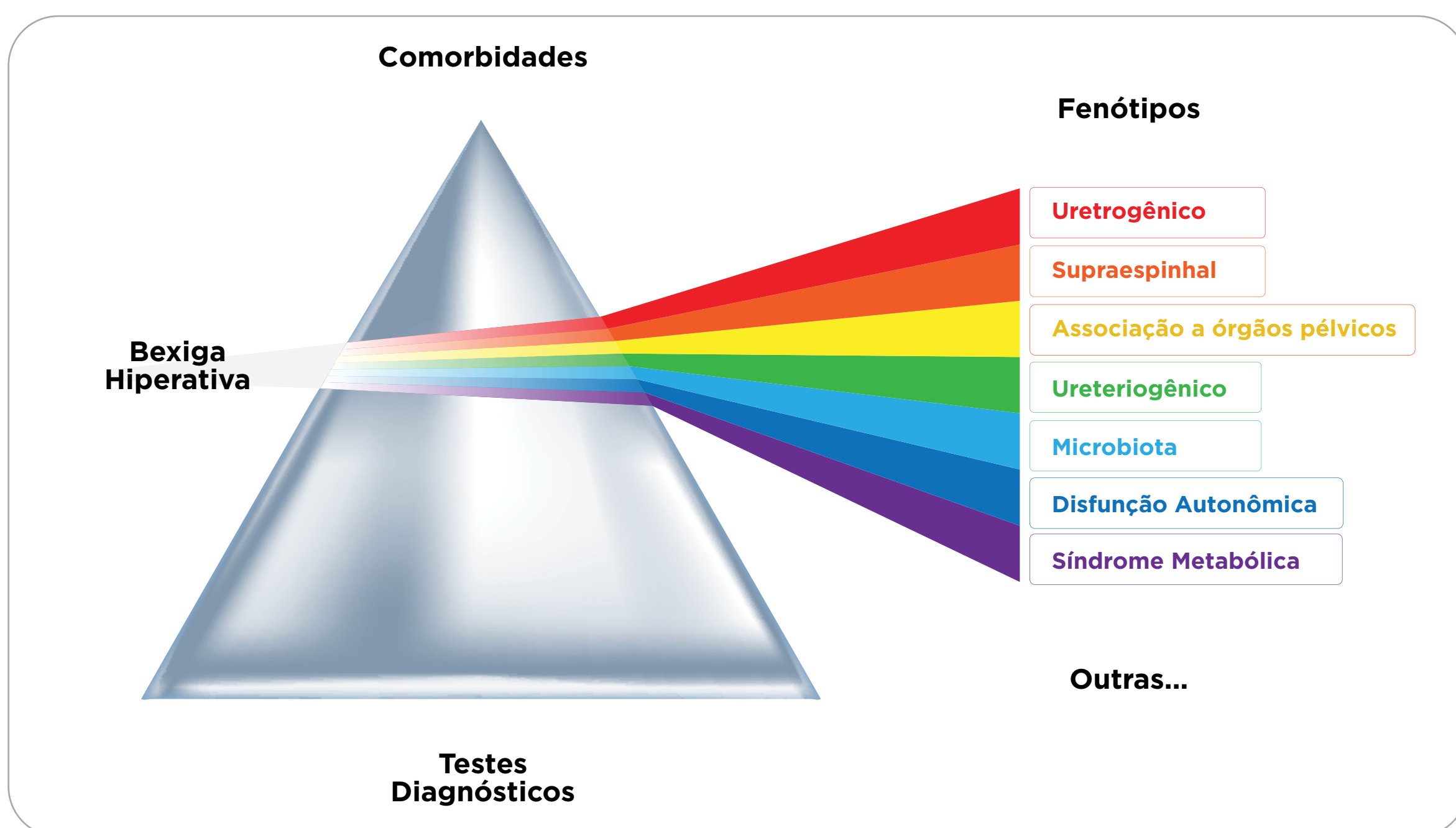
Os nervos simpáticos, parassimpáticos e somáticos são determinantes bem conhecidos no funcionamento do trato urinário inferior e estão alterados em várias condições neurológicas comprovadamente associadas a problemas urinários (e.g., parkinsonismo, esclerose múltipla). Blanc et al. foram os primeiros autores a hipotetizar que a disfunção subclínica do sistema nervoso autônomo pode ser um fator causador de BH “idiopática”. Alguns anos mais tarde, Choi et al. confirmaram a hipótese de um desequilíbrio autonômico associado à BH.^{46,47,48}

Reflexões mais abrangentes sobre esta disfunção do equilíbrio autonômico foram enfatizados por Hubeaux et al. avaliando a variabilidade cardíaca durante uma cistometria de enchimento.

Eles relataram o predomínio da atividade parassimpática quando a bexiga estava vazia, e uma preponderância de atividade simpática no final do enchimento vesical em mulheres com BH, o que poderia sugerir que o **enchimento da bexiga induz uma maior reatividade sistêmica simpática em pacientes com BH**, tornando relevante a compreensão da disautonomia no manejo da BH.⁴⁹

5. COMO IDENTIFICAR OS FENÓTIPOS?

Os vários subtipos de BH são em sua maioria identificados através do manejo clínico sequencial sugerido nas principais diretrizes. Atualmente, tem-se indicado as estratégias de forma multimodal, ou seja, com várias abordagens sincrônicas e tentando identificar fatores de refratariedade. Nesse contexto, a baixa resposta a tratamentos aparentemente adequados pode evidenciar a necessidade de algum fator adjacente que deva ser investigado.





A abordagem diagnóstica do “prisma” dos fenótipos da Bexiga Hiperativa. A nova abordagem diagnóstica deve buscar a fisiopatologia subjacente e os fenótipos, o que provavelmente poderia ser alcançado através de um exame clínico completo (embora as características clínicas de alguns fenótipos ainda devam ser identificadas) eventualmente associado à urodinâmica e outros exames em casos selecionados.

5.1. A Bexiga Hiperativa em pessoas idosas

A Bexiga Hiperativa pode estar presente em até 45% das mulheres com 65 anos ou mais.

Embora as diretrizes de tratamento que definem claramente estratégias de tratamento de primeira, segunda e terceira linha para BH há razões para acreditar que essas diretrizes refletem um modelo “tamanho único” que pode não ser apropriado para uso em todos os idosos.

Por exemplo, mulheres idosas com considerações especiais, como fragilidade, estado funcional, comprometimento cognitivo, múltiplas comorbidades, polifarmácia, e deficiência de estrogênio, podem responder de forma diferente a certas terapias ou experimentar uma taxa mais alta de efeitos colaterais relacionados ao tratamento em comparação com mulheres jovens.

O processo de envelhecimento induz alterações neurológicas, anatômicas, e bioquímicas, que afetam o funcionamento da bexiga, podendo estar associadas a sintomas de Bexiga Hiperativa.

Imagens funcionais do cérebro (fMRI) estudadas em mulheres idosas ilustraram o aumento da ativação do córtex cingulado anterior dorsal (dACC) associado com a percepção sensorial aumentada de urgência urinária. Isquemia da bexiga, comumente induzida por aterosclerose em indivíduos mais idosos, pode causar lesão nervosa e lesão muscular, levando à hiperatividade do detrusor, bem como contratilidade prejudicada.

Liberação não neuronal induzida por estiramento de acetilcolina (ACh) e trifosfato de adenosina (ATP) do músculo detrusor mostrou-se alterado com o aumento da idade.

Quando comparado a indivíduos mais jovens, **pacientes com 65 anos ou mais liberam cerca de três vezes mais quantidade de ACh** induzida por estiramento, o que **contribui para a hiperatividade detrusora**. Da mesma forma, os mediadores inflamatórios do urotélio podem desencadear contrações da bexiga

potencialmente independentes do controle neurológico, resultando em aumento de urgência e frequência.⁵⁰ (Fig. 1)

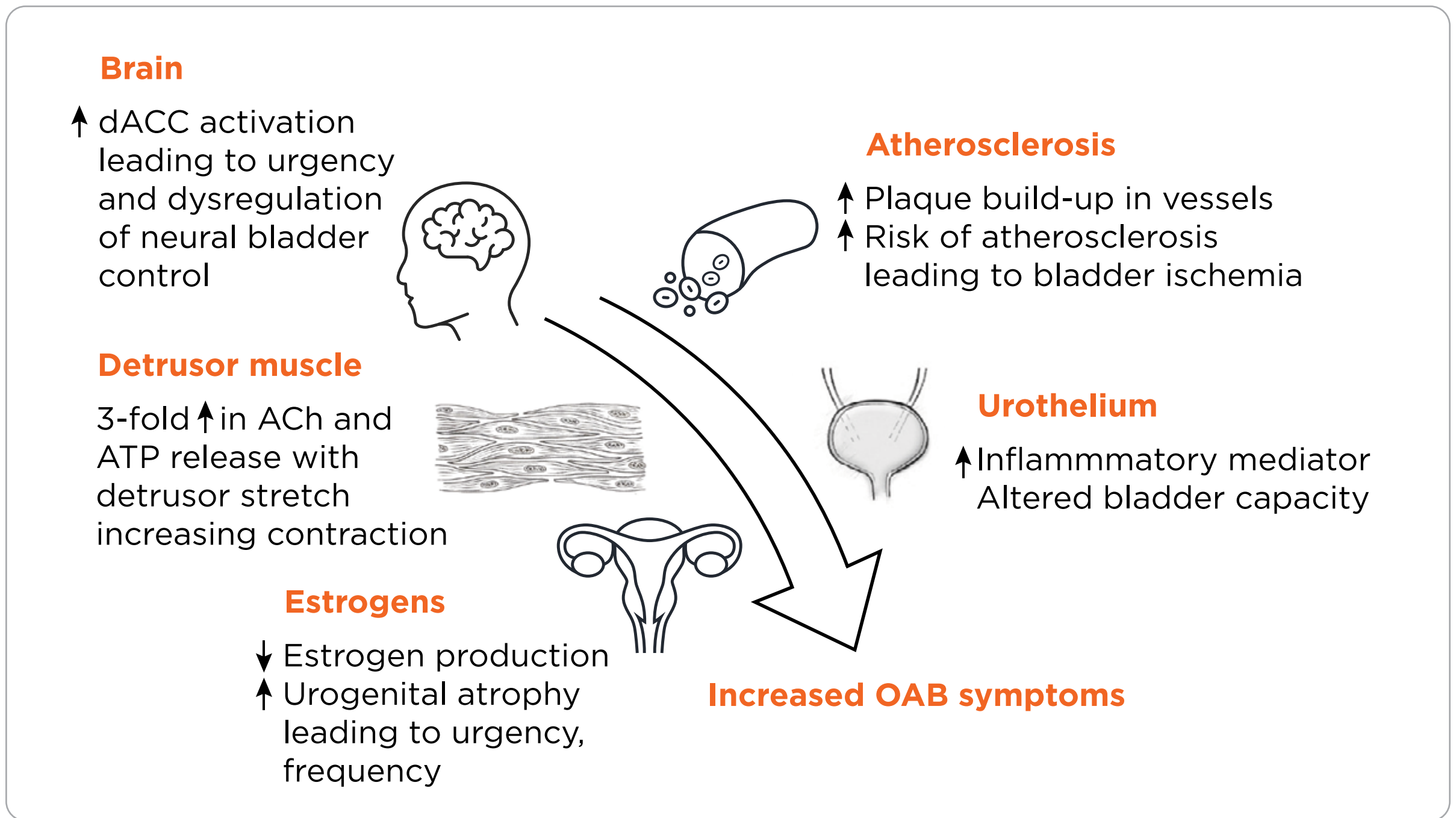


Figura 1: Alterações fisiopatológicas que desencadeiam sintomas na mulher idosa

5.2. Considerações clínicas nas mulheres idosas com Bexiga Hiperativa

As mulheres idosas representam um grupo heterogêneo e podem incorporar vários fatores únicos que devem ser levados em consideração durante a propedêutica e manejo da BH (Fig.2).

Assim, ao avaliar e gerenciar os sintomas da BH em mulheres idosas, é recomendada uma abordagem mais sistêmica para incorporar as complexidades dentro desta população.

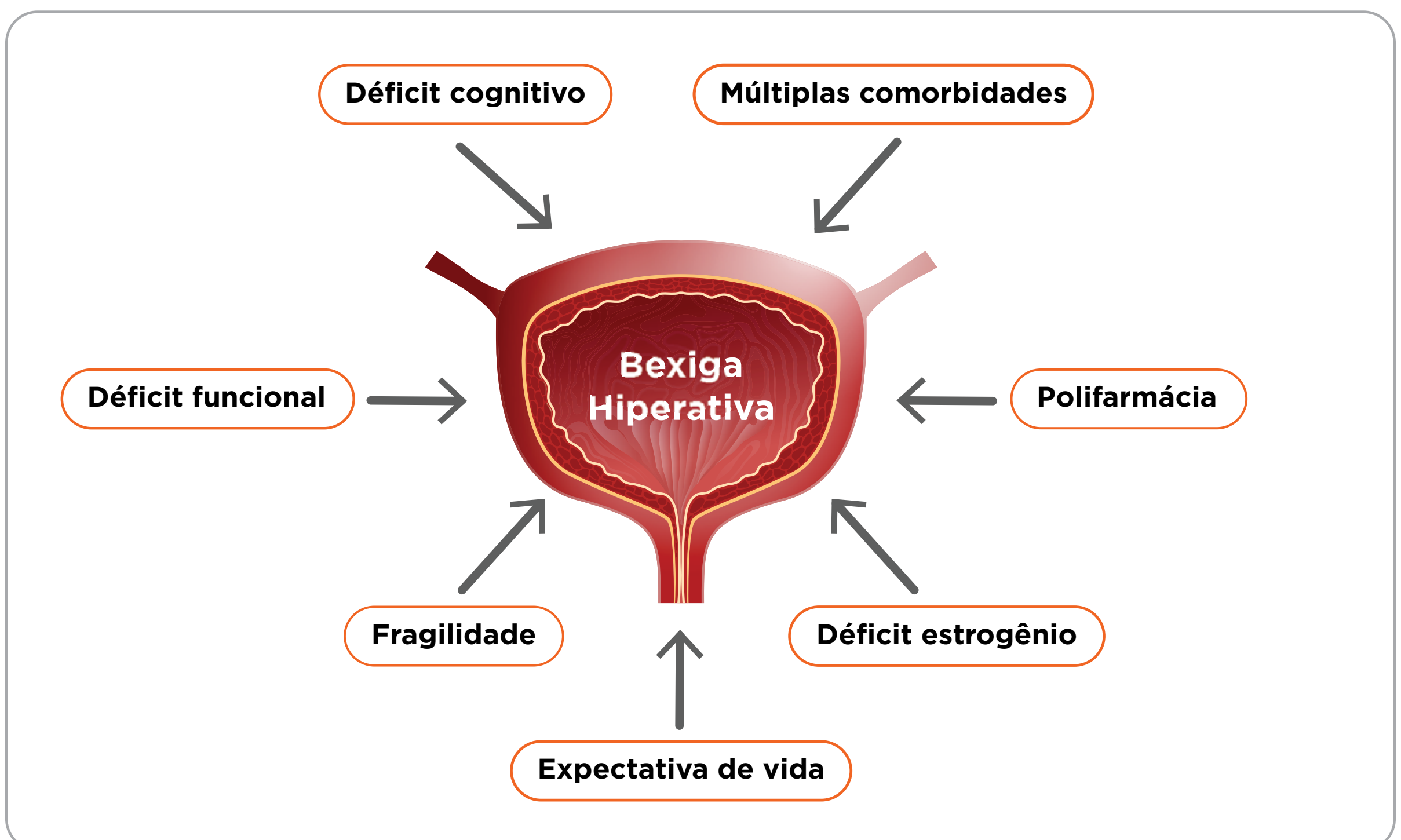


Figura 2: Considerações especiais na paciente idosa com Bexiga Hiperativa

A fragilidade é um declínio na reserva fisiológica que leva a um aumento da suscetibilidade a eventos adversos. A presença de fragilidade e BH demonstraram aumentar com a idade. Bexiga



Hiperativa está fortemente associada à Síndrome da Fragilidade em indivíduos idosos.

Fragilidade é uma condição caracterizada por enfraquecimento, sarcopenia e declínio da reserva psicológica. Aumenta a vulnerabilidade do idoso contribuindo para o risco de quedas, institucionalização, perda de função, e óbito.

Pacientes com Bexiga Hiperativa são estatisticamente mais frágeis do que indivíduos que procuram assistência por outras condições não oncológicas. Fragilidade deve ser considerada quando cuidamos de alguém com Bexiga Hiperativa e vice-versa.

6. AVALIAÇÃO CLÍNICA E EXAME FÍSICO

O diagnóstico da Bexiga Hiperativa é baseado na história clínica, no exame físico, e na urinálise, para afastar condições de apresentação clínica similar.

A Bexiga Hiperativa pode ocorrer tanto em homens quanto mulheres. Há algumas condições uroginecológicas associadas a sintomas de Bexiga Hiperativa que devem ser ponderadas para melhor detalhamento do plano terapêutico.

Num estudo com 148 mulheres com média de idade de 67 anos, somente 27% não apresentaram comorbidades e foram consideradas BH – Idiopáticas exclusivas. As demais apresentaram Incontinência Urinária de Esforço em 37%, Prolapso de Órgãos Pélvicos 26%, Miscelânea 18%, Infecções Recorrentes 11%, e Obstrução Infravesical 8%.⁵¹

6.1. História Clínica

A anamnese é o passo inicial para a avaliação da Bexiga Hiperativa. Ela deve incluir uma avaliação qualitativa e quantitativa dos sintomas, da urgência urinária, da frequência miccional, de noctúria, e de episódios de incontinência urinária.

Uma avaliação da gravidade dos sintomas pode ser feita pelo número dos absorventes utilizados, influência na qualidade de vida e/ou o uso de questionários validados.

A duração dos sintomas, a quantidade total de ingestão diária de líquidos, a ingestão de irritantes da bexiga (e.g., bebidas carbonatadas, adoçantes artificiais, cafeína e álcool) e o uso de medicamentos como diuréticos também devem ser documentados. Sintomas adicionais do assoalho pélvico (e.g., disfunção intestinal, prolapso de órgãos pélvicos, ou dispareunia) também podem estar presentes e devem ser abordados.

Uma revisão da história médica para doenças neurológicas (esclerose múltipla, lesão da medula espinhal, Parkinson, ou acidente cerebrovascular), doenças endócrinas (diabetes mellitus, ou insipidus), outras condições geniturinárias,



cirurgias pélvicas prévias, história de neoplasia, e radioterapia devem ser abordadas.

Em relação às cirurgias pélvicas anteriores, atenção especial deve ser dada aos procedimentos anti-incontinência, injeção de agente para coaptação uretral (ou suspensões retropúbicas), o uso de tela transvaginal, ou cirurgia de outro prolapso de órgão pélvico. A presença de dor pélvica ou dispareunia geralmente sugere condições miofasciais associadas, como causa ou consequência dos achados em questão, e podem estar associadas à mialgia por tensão excessiva do assoalho pélvico, grande disfunção do grupo (quadril/paraespinhal), cistite intersticial/síndrome da bexiga dolorosa, ou outras causas de dor pélvica, como endometriose.

Muitas dessas mulheres podem ter concomitantemente sintomas urinários devido a problemas pélvicos subjacentes, devido a espasmo dos músculos do assoalho reativamente a outras condições dolorosas como a endometriose e síndromes miofasciais, por exemplo.

O uso de questionários pode ajudar a detectar e quantificar esses importantes distúrbios concomitantes (ansiedade e depressão, pontuações para transtornos afetivos). O diário miccional permite avaliar o número de micções, o número de episódios de perdas urinárias, e o volume de líquido ingerido e eliminado em 24 horas. A medida do volume urinado por micção pode ser usada para ajudar no diagnóstico, como Bexiga Hiperativa ou poliúria.

O diário também pode ser usado para documentar a resposta e a eficácia do tratamento, além de ser amplamente utilizado em ensaios clínicos e exercer um papel terapêutico, pois fornece ao paciente uma visão do comportamento da bexiga.

Um diário miccional pode ser de uso particular na avaliação da noctúria, uma vez que noctúria pode acontecer devido a outros fatores que não função da bexiga, como uma noite com excessiva produção de urina (poliúria noturna), doenças cardiovasculares, apneia do sono ou outras parassonias.

O volume expelido é normal ou grande na poliúria noturna, em contraste com os baixos volumes miccionais na Bexiga Hiperativa. Sintomas de gravidade e resposta também podem ser avaliados usando questionários de sintomas validados para a Bexiga Hiperativa, como o Overactive Score de sintomas da Bexiga.

6.2. Exame Físico

O exame abdominal e geniturinário deve ser realizado. Achados pertinentes no exame geniturinário incluem uma avaliação da força e sensibilidade dos músculos do assoalho pélvico, status estrogênico da mucosa vaginal, avaliação para massas periuretrais, prolapso de órgãos pélvicos e ocorrência de perdas urinárias de esforço concomitantes.



Uma avaliação geral da capacidade cognitiva, do sistema neurológico, incluindo vias neurais sacrais (sensibilidade perineal, reflexo bulbocavernoso, tônus do esfíncter anal), e de edemas de membros inferiores também devem ser realizados.

Urofluxometria e a medição do resíduo pós-miccional auxiliam na triagem de hipoatividade do detrusor.

Testes clínicos simples do sistema nervoso autônomo (avaliar variabilidade da frequência cardíaca, resposta da pressão arterial à ortostase - hipotensão postural -, entre outros) podem ajudar a identificar disfunção subclínica do sistema nervoso autônomo em pacientes com Bexiga Hiperativa.

6.3. Urodinâmica

Urodinâmica, embora não indicada para avaliação inicial de BH não complicada, pode ser realizada em casos complicados (por exemplo, aqueles com cirurgia prévia anti-incontinência), quando há sintomas refratários de BH mesmo com tratamentos adequados. Da mesma forma, **a Cistoscopia e a Citologia Oncótica não estão indicadas de forma rotineira em pacientes com sintomas de BH**, ficando reservadas para elucidação diagnóstica quando há hematúria associada.

A investigação urodinâmica pode ser útil para identificar a origem da urgência, avaliando a presença de hiperatividade detrusora.

Em contraste, a bexiga com hipersensibilidade sem hiperatividade detrusora pode ser característica urodinâmica de origem urotelial. Hiperatividade detrusora em pé, induzida por valsalva, ou variações de pressão uretral durante o enchimento da cistometria, pode sugerir urgência com origem na uretra.

O diagnóstico de hipoatividade do detrusor como um fator contribuinte nos sintomas de armazenamento pode ser feito através do estudo urodinâmico.

No entanto, a relevância clínica de tal fenotipagem urodinâmica da BH é questionável, pois várias séries relataram eficácia semelhante de vários tratamentos BH em pacientes com ou sem hiperatividade detrusora.

Dada a possível falta de poder estatístico e desenho da maioria desses estudos, bem como a ausência de dados sobre o impacto de exames urodinâmicos mais complexos característicos sobre os resultados do tratamento, o papel da urodinâmica no diagnóstico de fenótipos de BH exigiria mais avaliação.



6.4. Testes de Laboratório e Testes Adicionais

A avaliação laboratorial inicial de Bexiga Hiperativa é um exame de urina. Na presença de nitritos ou esterase leucocitária no exame de urina ou uma suspeita clínica de um trato urinário infectado, uma cultura de urina deve ser realizada.

Na presença de hematúria no exame de urina com microscopia na ausência de um tumor subjacente, deve-se solicitar testes incluindo cistoscopia e imagem do trato.

Um resíduo pós-miccional (PVR) deve ser obtido em pacientes com sintomas obstrutivos (por exemplo, jato fraco, hesitação ou intermitência), história de cirurgia anti-incontinência, suspeita de doença neurológica sem diagnóstico.

Um resíduo pós-miccional também deve ser avaliado antes de iniciar drogas antimuscarínicas em pacientes com alto risco de retenção urinária (por exemplo, aqueles com uma cirurgia anti-incontinência prévia, fluxo urinário subjetivo fraco ou lento, ou outros sintomas obstrutivos, sensação de esvaziamento incompleto da bexiga ou diagnóstico neurológico).⁵³

7. CONCLUSÃO

A Síndrome da Bexiga Hiperativa deixa de ser uma condição de “exclusão” e passa a ser estudada minuciosamente em suas apresentações e fenótipos. Desta forma, o armamentário diagnóstico e terapêutico deve se expandir trazendo novas oportunidades de adequação no manejo da condição.

Detectar as situações em que a medicação exclusiva pode trazer benefícios, e onde há necessidade de suporte clínico sistêmico certamente trarão melhores resultados e mais eficiência no seguimento clínico.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sánchez-Ballester F1, García-Mediero JM2, Sobrón-Bustamante M3, Lizarraga I4, Arumi D4. Arch Esp Urol. 2016 Dec;69(10):698-707.
2. Bo K, Frawley HC, Haylen BT, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society.
3. (ICS) joint report on the terminology for the conservative and nonpharmacological management of female pelvic floor dysfunction. Int Urogynecol J. 2017;28(2):191-213.
4. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, et al. An International Urogynaecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. Int Urogynecol J 2010;21:5-26.
5. Stewart WF, Corey R, Herzog AR, et al. Prevalence of overactive bladder in women: results from the NOBLE program. Int Urogynaecol J 2001;12:S66.
6. Irwin DE, Milsom I, Hunskar S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. Eur Urol. 2006;50(6):1306-1314; discussion 1314-1305.



- 7.** Gormley EA, Lightner DJ, Faraday M, Vasavada SP, American Urological A; Society of Urodynamics FPM. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/ SUFU guideline amendment. *J Urol*. 2015;193(5):1572-1580.
- 8.** Chapple CR, Nazir J, Hakimi Z, et al. Persistence and adherence with mirabegron versus antimuscarinic agents in patients with overactive bladder: a retrospective observational study in UK clinical practice. *Eur Urol* 2017;72:389-99.
- 9.** Amundsen CL, Richter HE, Menefee SA, et al. Onabotulinumtoxin A vs sacral neuromodulation on refractory urgency urinary incontinence in women: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316:1366-74.
- 10.** Roosen A, Chapple CR, Dmochowski RR, et al. Are focus on the bladder as the originator of storage lower urinary tract symptoms: a systematic review of the latest literature. *Eur Urol* 2009;56:810-9.
- 11.** Apostolidis A, Averbeck MA, Sahai A, et al. Can we create a valid treatment algorithm for patients with drug resistant overactive bladder (OAB) syndrome or detrusor overactivity (DO)? Results from a think
- 12.** Roosen A, Chapple CR, Dmochowski RR, et al. Are focus on the bladder as the originator of storage lower urinary tract symptoms: a systematic review of the latest literature. *Eur Urol* 2009;56:810-9.
- 13.** Drake MJ, Mills IW, Gillespie JI. Model of peripheral autonomous modules and amyovesical plexus in normal and overactive bladder function. *Lancet* 2001;358:401-3
- 14.** Creighton SM, Pearce JM, Robson I, Wang K, Stanton SL. Sensory urgency: how full is your bladder? *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:1287-9.
- 15.** Lee SR, Kim HJ, Kim A, Kim JH. Overactive bladder is not only overactive but also hypersensitive. *Urology* 2010;75:1053-9.
- 16.** Chen SL, Ng SC, Huang YH, Chen GD. Are patients with bladder oversensitivity different from those with urodynamically proven detrusor overactivity in female overactive bladder syndrome? *J Chin Med Assoc* 2017;80:644-50.
- 17.** Kushida N, Fry CH. On the origin of spontaneous activity in the bladder. *BJU Int* 2016;117:982-92.
- 18.** Kanai A, Zabbarova I, Oefelein M, Radziszewski P, Ikeda Y, Andersson K-E. Mechanisms of action of botulinum neurotoxins, β_3 -adrenergic receptor agonists and IPDE5 inhibitors in modulating detrusor function in overactive bladder: ICI-RS 2011. *Neurourol Urodyn* 2012;31:300-8.
- 19.** Wyndaele JJ, Hoekx L, Vermandel A. Bladder biofeedback for the treatment of refractory sensory urgency in adults. *Eur Urol* 1997;32:429-32.
- 20.** Vijaya G, Digesu GA, Derpapas A, Hendricken C, Fernando R, Khullar V. Antimuscarinic effects on current perception threshold: a prospective placebo control study. *Neurourol Urodyn* 2012;31:75-9.
- 21.** Oliver S, Fowler C, Mundy A, Craggs M. Measuring the sensations of urge and bladder filling during cystometry in urge incontinence and the effects of neuromodulation. *Neurourol Urodyn* 2003;22:7-16.
- 22.** Jung SY, Fraser MO, Ozawa H, et al. Urethral afferent nerve activity affects the micturition reflex; implication for the relationship between stress incontinence and detrusor instability. *J Urol* 1999;162:204-12.
- 23.** Petros PE, Woodman PJ. The integral theory of continence. *Int Urogynecol J* 2008;19:35-40.
- 24.** Nadir I Osman 1, Christopher R Chapple 2, Paul Abrams 3, Roger Dmochowski 4, François Haab 5, Victor Nitti 6, Heinz Koelbl 7, Philip van Kerrebroeck 8, Alan J Wein 9 *Eur Urol*. 2014 Feb;65(2):389-98. doi: 10.1016/j.eururo.2013.10.015. Epub 2013 Oct 26.
- 25.** Uren AD, Cotterill N, Harding C, et al. Qualitative exploration of the patient experience of underactive bladder. *Eur Urol* 2017;72:402-7.
- 26.** Kim DK. Origin of urgency symptom in underactive bladder: commentary on “underactive bladder: clinical features, urodynamic parameters, and treatment”. *Int Neurourol J* 2015;19:293-4.



- 27.** Bunn F, Kirby M, Pinkney E, et al. Is there a link between overactive bladder and the metabolic syndrome in women? A systematic review of observational studies. *Int J Clin Pract* 2015;69:199–217.
- 28.** He Q, Wang Z, Liu G, Daneshgari F, MacLennan GT, Gupta S. Metabolic syndrome, inflammation and lower urinary tract symptoms: possible translational links. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2016;19:7–13.
- 29.** Subak LL, Wing R, West DS, et al. Weight loss to treat urinary incontinence in overweight and obese women. *N Engl J Med* 2009;360:481–90.
- 30.** Vrijens D, Drossaerts J, van Koeveeringe G, Van Kerrebroeck P, van Os J, Leue C. Affective symptoms and the overactive bladder—a systematic review. *J Psychosom Res* 2015;78:95–108.
- 31.** Smith AL¹, Hantsoo L^{2,3,4}, Malykhina AP⁵, File DW⁶, Valentino R⁷, Wein AJ⁸, Sammel MD⁹, Epperson CN^{2,10,3,4} *Int Urogynecol J*. 2016 Sep;27(9):1383-91 **Função Basal e ativação do eixo hipotálamo-hipófise em mulheres com Bexiga Hiperativa na Menopausa.**
- 32.** Chaldakov GN, Tonchev AB, Aloe L (2009). “NGF and BDNF: from nerves to adipose tissue, from neurokines to metabokines”. *Rivista Di Psichiatria* 44 (2): 79–87
- 33.** Klausner AP, Steers WD. Corticotropin releasing factor: a mediator of emotional influences on bladder function. *J Urol* 2004;172:2570–3.
- 34.** de Groat WC. Influence of central serotonergic mechanisms on lower urinary tract function. *Urology* 2002;59(5 Suppl. 1):30–6.
- 35.** Smith AL¹, Hantsoo L^{2,3,4}, Malykhina AP⁵, File DW⁶, Valentino R⁷, Wein AJ⁸, Sammel MD⁹, Epperson CN^{2,10,3,4} *Int Urogynecol J*. 2016 Sep;27(9):1383-91
- 36.** Lai H,, Gardner V, Vetter J, Andriole GL. Correlation between psychological stress levels and the severity of overactive bladder symptoms *BMC Urol*. 2015 Mar 8;15:14.
- 37.** Lai HH, Rawal A, Shen B, Vetter The Relationship Between Anxiety and Overactive Bladder or Urinary Incontinence Symptoms in the Clinical Population *J Urology*. 2016 Dec; 98:50-57.
- 38.** Hanna-Mitchell AT, Robinson D, Cardozo L, Everaert K, Petkov GV. Do we need to know more about the effects of hormones on lower urinary tract dysfunction? ICI-RS 2014. *Neurourol Urodyn* 2016;35:299–303.
- 39.** Pearce MM, Hilt EE, Rosenfeld AB, et al. The female urinary microbiome: a comparison of women with and without urgency urinary incontinence. *MBio* 2014;5:e01283–1314.
- 40.** Brubaker L, Nager CW, Richter HE, et al. Urinary bacteria in adult women with urgency urinary incontinence. *Int Urogynecol J* 2014;25:1179–84.
- 41.** Thomas-White KJ, Hilt EE, Fok C, et al. Incontinence medication response relates to the female urinary microbiota. *Int Urogynecol J* 2016;27:723–33.
- 42.** Karstens L, Asquith M, Davin S, et al. Does the urinary microbiome play a role in urgency urinary incontinence and its severity? *Front Cell Infect Microbiol* 2016;6:78.
- 43.** Wu P, Chen Y, Zhao J, et al. Urinary microbiome and psychological factors in women with overactive bladder. *Front Cell Infect Microbiol* 2017;7:488.
- 44.** Pearce MM, Zilliox MJ, Rosenfeld AB, et al. The female urinary microbiome in urgency urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:347.e1–347.e11.
- 45.** R. A. Towner, N. Smith, D. Saunders, S. B. Van Gordon, K. R. Tyler, A. B. Wisniewski, B. Greenwood-Van Meerveld & R. E. Hurst - *Neurogastroenterol Motil* (2015) 27, 1571–1579 **Assessment of colon and bladder crosstalk in an experimental colitis model using contrast-enhanced magnetic resonance imaging**
- 46.** McLeod JG, Tuck RR. Disorders of the autonomic nervous system: Part 1. Pathophysiology and clinical features. *Ann Neurol* 1987;21:419–30.
- 47.** Blanc F, Pichot V, Roche F, Barthelemy JC, Tostain J. Activity of the autonomous nervous system measured based on the variability of heart rate in female urinary incontinence. *Prog Urol* 2001;11:492.
- 48.** Choi JB, Kim YB, Kim BT, Kim YS. Analysis of heart rate variability in female patients with overactive bladder. *Urology* 2005;65:1109–12.



- 49.** Hubeaux K, Deffieux X, Ismael SS, Raibaut P, Amarenco G. Autonomic nervous system activity during bladder filling assessed by heart rate variability analysis in women with idiopathic overactive bladder syndrome or stress urinary incontinence. *J Urol* 2007;178:2483-7.
- 50.** Hubeaux K, Deffieux X, Raibaut P, Le Breton F, Jousse M, Amarenco G. Evidence for autonomic nervous system dysfunction in females with idiopathic overactive bladder syndrome. *Neurourol Urodyn* 2011;30:1467-72.
- 51.** Management of Overactive Bladder in Older Women Toya S. Pratt¹ & Anne M. Suskind² - *Curr Urol Rep* (2018) 19:92 Page 3 53 Suskind AM¹, Quanstrom K², Zhao S², Bridge M², Walter LC³, Neuhaus J⁴, Finlayson E⁵. *Urology*. 2017 May 11. S0090-4295(17)30481-8.
- 52.** Forde JC¹, Davila JL², Marks BK³, Epstein M², Tsui JF³, Weiss JP⁴, Blaivas JG⁵. *Can Urol Assoc J*. 2017 Mar-Apr;11(3-4):E83-E87. doi: 10.5489/cuaj.3962. Epub 2017 Mar 16.
- 53.** Rubin Raju, MD, and Brian J. Linder, MD - Evaluation and Treatment of Overactive Bladder in Women *Mayo Clin Proc*. n February 2020;95(2):370-377.



Tratamento da bexiga hiperativa

Cristiano Mendes Gomes

Prof. Livre Docente de Urologia
da Faculdade de Medicina da USP.





As opções de tratamento para a bexiga hiperativa são divididas em linhas de tratamento (1ª, 2ª e 3ª linha), variando da menor para a maior invasividade ao subir de linha de tratamento.^{1,2} Modificações de estilo de vida e comportamentais e a fisioterapia do assoalho pélvico constituem a primeira linha.

A segunda linha é composta pelos tratamentos medicamentosos por via oral. A terceira linha de tratamento inclui a injeção de toxina botulínica no detrusor e a neuromodulação sacral.

Em alguns países, a estimulação percutânea do nervo tibial também está incluída entre as alternativas de 3ª linha, e novos tratamentos com implantes minimamente invasivos estão em desenvolvimento.

Idealmente, **os tratamentos devem ser gradualmente escalados da menor para a maior invasividade**, mas as diferentes modalidades terapêuticas podem ser combinadas para otimizar o controle dos sintomas.³ Em casos muito raros, quando os tratamentos de 1ª a 3ª linha não têm sucesso, alternativas como ampliação vesical ou derivação urinária podem ser consideradas.^{4,5}

1. TRATAMENTO DE 1ª LINHA

1.1. Modificações de estilo de vida e Terapia comportamental

As mudanças de estilo de vida e a terapia comportamental incluem **medidas e ajustes comportamentais** com o objetivo de minimizar os sintomas da Bexiga Hiperativa (BH). O paciente é treinado ou reeducado quanto a alguns hábitos diários.

Os resultados dependem da adequada implementação das medidas pelo paciente. Podem incluir orientações dietéticas e de controle da ingestão de líquidos, micções preventivas (em horários preestabelecidos) e melhora do hábito intestinal.

a) Orientações dietéticas e ingesta hídrica

Perda ponderal, restrição do consumo de bebidas alcoólicas e tabagismo, redução de café e de outros produtos cafeinados bem como de alimentos ácidos ou condimentados são medidas potencialmente úteis.⁶⁻⁸

Diminuição da ingestão de líquidos pode ser eficaz em pacientes com poliúria promovendo redução da frequência miccional e melhora da noctúria e urgência.

A restrição deve ser individualizada, evitando-se o risco de desidratação.



b) Reeducação vesical

Baseia-se em promover micções em intervalos preestabelecidos, de forma a reduzir o risco de episódios de urgência. O diário miccional pode ajudar a estabelecer o intervalo para cada paciente. Alguns advogam aumento progressivo dos intervalos, buscando-se alcançar intervalo de três a quatro horas entre as micções.^{9,10}

1.2. Fisioterapia

A fisioterapia para o assoalho pélvico pode promover melhora dos sintomas de bexiga hiperativa. Técnicas de Biofeedback, estimulação elétrica perineal ou estimulação elétrica transcutânea do nervo tibial ou na região sacral podem ser utilizadas.

O tratamento requer várias sessões e pode demorar entre 1 e 3 meses para atingir o máximo de melhora.

O número de sessões semanais pode variar dependendo da disponibilidade do paciente, preferência do terapeuta e modalidade de tratamento.

O acesso a um serviço capacitado de fisioterapia, o tempo para obter melhora e a necessidade de realizar sessões frequentes ao longo de algumas semanas podem ser barreiras significativas para o sucesso desta modalidade terapêutica.^{11,12}

a) Exercício da Musculatura Pélvica com ou sem Biofeedback

A cinesioterapia ou fisioterapia consiste na realização de **contrações voluntárias e repetitivas da musculatura** pélvica, com o objetivo de **umentar a força e a resistência** deste grupo muscular e do esfíncter uretral, promovendo a inibição da contração detrusora.¹³ É uma forma de **comprovada eficácia** no tratamento da BH, resultando em diminuição das perdas urinárias, frequência miccional, urgência e noctúria.^{1,2}

b) Estimulação elétrica perineal

Esta modalidade pode ser realizada com eletrodos cutâneos de superfície ou intracavitários (endovaginal ou endoanal). Pode inibir a contração detrusora ou aumentar a força de contração do músculo levantador do ânus, que é um importante componente de suporte do assoalho pélvico.

Não há evidências de que seja superior às técnicas



de exercício pélvico mencionadas previamente, mas **pode ser especialmente útil em pessoas que não conseguem contrair voluntariamente a musculatura do assoalho pélvico.**

c) Estimulação elétrica transcutânea do nervo tibial

A estimulação transcutânea utilizando-se eletrodos posicionados sobre o nervo tibial posterior, na porção medial do tornozelo, visa ativar os reflexos inibitórios aferentes do nervo pudendo, promovendo inibição da contração vesical.

Esta modalidade de tratamento tem eficácia semelhante à do tratamento farmacológico.¹⁴

2. TRATAMENTO DE 2ª LINHA

2.1. Tratamento Farmacológico

O tratamento farmacológico da bexiga hiperativa é a principal modalidade terapêutica, pela facilidade, disponibilidade e ampla confirmação de sua eficácia clínica.

O tratamento visa inibir as contrações detrusoras involuntárias, aumentando a capacidade vesical e diminuindo a frequência miccional, noctúria e os episódios de urgência e urge-incontinência.³

a) Antagonistas Muscarínicos

Os antimuscarínicos (antagonistas muscarínicos ou anticolinérgicos) atuam principalmente através da inibição da contração detrusora, mediada pela acetilcolina liberada dos nervos parassimpáticos e atuando nos receptores muscarínicos do músculo liso vesical (detrusor).

Entre os cinco tipos de receptores muscarínicos, os **M2 são os mais expressos na bexiga**, mas os M3 são os mais importantes na contração detrusora. Receptores muscarínicos também estão presentes no urotélio e suburotélio da bexiga, tendo sido demonstrado que também podem ter influência nos sintomas vesicais.¹⁵

Em utilização há várias décadas, os antimuscarínicos seguem sendo a classe de medicamentos mais prescrita para o tratamento da BH em todo o mundo.¹⁶



Os antimuscarínicos diferem quanto ao tamanho da molécula, carga e lipofilicidade. São categorizados como aminas terciárias ou quaternárias. Os agentes terciários possuem menor tamanho e carga e maior lipofilicidade, o que predispõe à passagem da barreira hematoencefálica.¹⁷ Incluem a atropina, darifenacina, oxibutinina, propiverina, solifenacina e tolterodina. Agentes quaternários como o tróspio têm maior carga molecular e menor lipofilicidade e passagem muito limitada para o sistema nervoso central, com menor possibilidade de efeitos adversos cerebrais.¹⁸

Os antagonistas muscarínicos disponíveis no Brasil são: tróspio, oxibutinina, tolterodina, solifenacina e darifenacina.

Vários antimuscarínicos foram extensamente avaliados e apresentam eficácia comprovada, sendo superiores ao placebo em melhorar a capacidade vesical, reduzir os episódios de urgência e urge-incontinência e reduzir a frequência miccional.¹⁹ Também melhoram a qualidade de vida dos pacientes.^{20,21}

Possuem nível de evidência 1 e grau A de recomendação, sendo recomendados fortemente pelas diretrizes de diferentes organizações científicas.^{1,22-26}

Os agentes antimuscarínicos comercialmente disponíveis melhoram os sintomas de bexiga hiperativa com eficácia comparável, mas com perfis de tolerabilidade diferentes.^{27,28} Não há estudos que demonstrem a superioridade de um agente sobre outro em termos de eficácia. Uma vez que cada medicamento tem propriedades farmacológicas diferentes, **é essencial individualizar o tratamento farmacológico da BH** de acordo com as propriedades dos agentes antimuscarínicos e particularidades de cada paciente.^{3,29}

As medicações antimuscarínicas apresentam taxas significativas de efeitos adversos, uma vez que os receptores muscarínicos estão distribuídos por vários outros órgãos além da bexiga. Os efeitos adversos podem ser intensos o suficiente para levar ao abandono do tratamento.³⁰

Os efeitos colaterais mais comuns desta classe de medicamentos incluem redução na secreção salivar (boca seca), obstipação, visão turva, tonturas, alterações cognitivas e taquicardia. Efeitos adversos relacionados à passagem dos antimuscarínicos pela barreira hematoencefálica podem incluir tontura, perda de memória e sonolência. São devidos principalmente à presença de receptores M1 no neocórtex, hipocampo e neostriatum.¹⁸



O uso concomitante de antimuscarínicos com outros fármacos com propriedades anticolinérgicas tem o potencial de aumentar as taxas de eventos adversos.³¹

O risco também é maior em pacientes com comprometimento da função hepática ou renal, dependendo da farmacocinética do agente antimuscarínico.²⁹

Contraindicações para o uso de antimuscarínicos incluem a retenção urinária (incluindo resíduo pós-miccional superior a 150-200mL), motilidade gástrica reduzida e glaucoma de ângulo fechado. A distinção entre glaucoma de ângulo fechado e aberto é essencial e pode requerer avaliação com oftalmologista.²²

Nos últimos anos, antimuscarínicos têm sido utilizados em pacientes com obstrução infravesical associada aos sintomas de bexiga hiperativa, com ótimos resultados e baixos riscos de retenção urinária se o resíduo é menor do que 150mL (chance de ter retenção < 3%).³² **Ainda assim, recomenda-se acompanhamento cuidadoso ao indicar antimuscarínicos a pacientes com obstrução infravesical e/ou resíduo pós-miccional significativo.**

Riscos para o Sistema Nervoso Central (SNC): Uma vez que os receptores muscarínicos são abundantes no SNC e estão envolvidos em funções cognitivas como memória, solução de problemas e vigilância, o uso de antimuscarínicos pode causar eventos adversos neurológicos, especialmente em pacientes idosos e naqueles com problemas neurológicos.^{33,34}

Ainda que a maioria dos estudos com antimuscarínicos não tenham mostrado efeitos adversos neurológicos significativos, deve-se enfatizar que a população dos estudos geralmente não inclui os grupos de maior risco e a função cognitiva não foi avaliada na maioria dos estudos.³⁵

Estudos recentes mostraram associação entre o efeito cumulativo de medicamentos com propriedades anticolinérgicas (carga anticolinérgica) e o risco de demência.³⁶⁻³⁸

Não se sabe se isso se deve ao uso destes medicamentos ou se representa um viés de seleção de indivíduos com maior risco de desenvolver demência. Enquanto essa associação continua sendo investigada, **recomenda-se cuidado especial ao prescrever antimuscarínicos, exceto aqueles que não atravessem a barreira hematoencefálica**, a pacientes idosos.^{39,40}



Agonista Beta-3-Adrenérgicos

Os receptores Beta-3-adrenérgicos no corpo vesical provocam relaxamento da bexiga ao serem ativados pela noradrenalina.⁴¹

A mirabegrona e a vibegrona são agentes agonistas de receptores Beta-3 aprovados para uso clínico. A vibegrona foi recentemente aprovada para uso clínico e a experiência com este medicamento ainda é um pouco limitada. **Apresentam eficácia comprovada, sendo superiores ao placebo em melhorar os sintomas de bexiga hiperativa.**⁴²

Também melhoram a qualidade de vida dos pacientes.^{20,21} Possuem nível de evidência 1 e grau A de recomendação, sendo recomendados fortemente pelas diretrizes de diferentes organizações científicas.^{1,22-24}

Os Beta-3 adrenérgicos não foram comparados em termos de eficácia e tolerabilidade diretamente com os agentes antimuscarínicos em estudos de alto nível de evidência.

Os dados clínicos disponíveis sugerem eficácia semelhante entre agentes das duas classes medicamentosas quando comparadas suas doses padronizadas.⁴³ Na falha de tratamento com um agente antimuscarínico, entretanto, a mudança para um agente beta-3 agonista pode ser uma estratégia mais eficaz do que a troca por outro antimuscarínico.⁴⁴

Os estudos demonstram boa segurança cardiovascular para os agentes Beta-3 agonistas.⁴⁵ Ainda assim, estes agentes são contraindicados para pacientes com hipertensão arterial não controlada e recomenda-se seguimento periódico da pressão arterial nos pacientes que iniciam tratamento.⁴⁵

Do ponto de vista de efeitos no SNC, **não há evidência de que medicamentos desta classe possam causar eventos adversos, mas a experiência clínica com pacientes de risco é limitada.**⁴⁶

b) Antidepressivos Tricíclicos

Antidepressivos tricíclicos como a imipramina possuem ação anticolinérgica sistêmica intensa, com ação antimuscarínica menos marcante no detrusor. Além de seu efeito terapêutico limitado observado em estudos de baixo nível de evidência, pode acompanhar-se de eventos adversos



como arritmia, boca seca e visão turva.³⁶ Seu uso não é recomendado pelas principais diretrizes de tratamento da BH.

3. TRATAMENTO DE 3ª LINHA

Os tratamentos de terceira linha para a BH são reservados para pacientes que tenham falhado o tratamento conservador.^{1,2}

Não existe consenso sobre quantos tratamentos (fisioterapia, comportamental, diferentes medicamentos) devam ser tentados até que se possa caracterizar a refratariedade aos tratamentos conservadores, mas muitos especialistas concordam que ao menos uma tentativa de tratamento comportamental e fisioterápico e o uso de pelo menos dois agentes farmacológicos deveriam ser tentados antes de avançar para os tratamentos de 3ª linha.^{1,22-24}

3.1. Toxina Botulínica

A toxina botulínica tipo A (TXB-A), derivada do *Clostridium botulinum*, é uma das toxinas mais potentes. **Seu uso no tratamento da BH baseia-se na inibição da liberação de acetilcolina pelos nervos colinérgicos da bexiga**, provocando bloqueio de longa duração. A aplicação é feita por cistoscopia, podendo requerer anestesia local, sedação, bloqueio espinal ou anestesia geral, conforme a preferência do médico e do paciente. A eficácia da TXB-A em melhorar os sintomas de BH, também em pacientes com bexiga neurogênica é bem documentada.^{47,48}

Por ser um procedimento invasivo e poder causar retenção urinária e/ou infecção do trato urinário, sua indicação geralmente está reservada para pacientes refratários aos tratamentos de primeira e segunda linha.

A duração de seus efeitos varia entre 4 e 12 meses, sendo necessárias reaplicações periódicas na maioria dos casos.

3.2. Neuromodulação Sacral

A neuromodulação sacral (NMS) consiste no implante de um eletrodo posicionado junto à raiz sacral S3. O eletrodo é conectado a um gerador (implantado no subcutâneo da região dorsal) que fornece estímulo elétrico programável ao eletrodo.⁴⁹



O mecanismo de ação da neuromodulação sacral no tratamento da BH é por meio da modulação das vias aferentes vesicais e da ativação dos interneurônios sacrais medulares.⁴

O procedimento é tipicamente realizado em duas fases, sendo a primeira uma fase de teste para confirmar se a terapia é adequada para o paciente. Estima-se que cerca de 70%-85% dos pacientes com BH refratária submetidos à fase de teste apresentam boa resposta e evoluem para o implante do gerador definitivo (2ª fase). O tempo entre as duas fases tipicamente varia entre 1 e 3 semanas.⁵ Novas tecnologias têm sido incorporadas à terapia de NMS e os novos dispositivos têm evoluído no sentido de miniaturização, compatibilidade com equipamentos de ressonância magnética e maior durabilidade de bateria, incluindo sistemas recarregáveis.⁵⁰

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lightner, D.J., et al., Diagnosis and Treatment of Overactive Bladder (Non-Neurogenic) in Adults: AUA/SUFU Guideline Amendment 2019. *J Urol*, 2019. 202(3): p. 558-563.
2. Gormley, E.A., et al., Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline amendment. *J Urol*, 2015. 193(5): p. 1572-80.
3. Kreydin, E.I., C.M. Gomes, and F. Cruz, Current pharmacotherapy of overactive bladder. *Int Braz J Urol*, 2021. 47(6): p. 1091-1107.
4. Rovner, E., et al., Surgery for urinary incontinence in women, in *Incontinence*, P.C. Abrams, L.; Waag, A.; Wein, A., Editor. 2017. p. 1741-1854.
5. Gomelsky, A., et al., Surgery for urinary incontinence in women: Report from the 6th international consultation on incontinence. *Neurourol Urodyn*, 2019. 38(2): p. 825-837.
6. Le Berre, M., et al., What do we really know about the role of caffeine on urinary tract symptoms? A scoping review on caffeine consumption and lower urinary tract symptoms in adults. *Neurourol Urodyn*, 2020. 39(5): p. 1217-1233.
7. Vaughan, C.P., et al., Impact of obesity on urinary storage symptoms: results from the FINNO study. *J Urol*, 2013. 189(4): p. 1377-82.
8. Tahtinen, R.M., et al., Smoking and bladder symptoms in women. *Obstet Gynecol*, 2011. 118(3): p. 643-648.
9. Fantl, J.A., et al., Efficacy of bladder training in older women with urinary incontinence. *JAMA*, 1991. 265(5): p. 609-613.
10. Cayir, G. and N. Kizilkaya Beji, The effect of a counseling and training program on the treatment of women with overactive bladder. *Psychol Health Med*, 2021: p. 1-13.
11. Washington, B.B., C.A. Raker, and V.W. Sung, Barriers to pelvic floor physical therapy utilization for treatment of female urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol*, 2011. 205(2): p. 152 e1-9.
12. Tinetti, A., et al., Help-seeking behaviour for pelvic floor dysfunction in women over 55: drivers and barriers. *Int Urogynecol J*, 2018. 29(11): p. 1645-1653.
13. Shafik, A. and I.A. Shafik, Overactive bladder inhibition in response to pelvic floor muscle exercises. *World J Urol*, 2003. 20(6): p. 374-7.
14. Manriquez, V., et al., Transcutaneous posterior tibial nerve stimulation versus extended release oxybutynin in overactive bladder patients. A prospective randomized trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2016. 196: p. 6-10.
15. Birder, L.A., et al., Urothelial mucosal signaling and the overactive bladder-ICI-RS 2013. *Neurourol Urodyn*, 2014. 33(5): p. 597-601.
16. Chua, K.J., et al., Yearly Trends of Overactive Bladder Medication Usage. *Urology Practice*, 2021. 8: p. 546-554.



- 17.** Chancellor, M.B., et al., Blood-brain barrier permeation and efflux exclusion of anticholinergics used in the treatment of overactive bladder. *Drugs Aging*, 2012. 29(4): p. 259-73.
- 18.** Todorova, A., B. Vonderheid-Guth, and W. Dimpfel, Effects of tolterodine, trospium chloride, and oxybutynin on the central nervous system. *J. Clin. Pharmacol*, 2001. 41(6): p. 636-644.
- 19.** Chapple, C.R., et al., The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. *Eur. Urol*, 2008. 54(3): p. 543-562.
- 20.** Yamada, S., et al., Basic and clinical aspects of antimuscarinic agents used to treat overactive bladder. *Pharmacol Ther*, 2018. 189: p. 130-148.
- 21.** Khullar, V., et al., The effects of antimuscarinics on health-related quality of life in overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. *Urology*, 2006. 68(2 Suppl): p. 38-48.
- 22.** Smith, A.L. and A.J. Wein, Antimuscarinic Pharmacotherapy for Overactive Bladder, in *Contemporary pharmacotherapy of overactive bladder*, L. Cox and E.S. Rovner, Editors. 2019, Springer Nature: Switzerland. p. 85-113.
- 23.** Nambiar, A.K., et al., EAU Guidelines on Assessment and Nonsurgical Management of Urinary Incontinence. *Eur Urol*, 2018. 73(4): p. 596-609.
- 24.** Corcos, J., et al., CUA guideline on adult overactive bladder. *Can Urol Assoc J*, 2017. 11(5): p. E142-E173.
- 25.** Truzzi, J.C., et al., Overactive bladder - 18 years - Part I. *Int Braz J Urol*, 2016. 42(2): p. 188-98.
- 26.** Truzzi, J.C., et al., Overactive bladder - 18 years - Part II. *Int Braz J Urol*, 2016. 42(2): p. 199-214.
- 27.** Madhuvrata, P., et al., Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 1: p. CD005429.
- 28.** Nazir, J., et al., Comparative efficacy and tolerability of solifenacin 5 mg/day versus other oral antimuscarinic agents in overactive bladder: A systematic literature review and network meta-analysis. *Neurourol Urodyn*, 2018. 37(3): p. 986-996.
- 29.** Witte, L.P., et al., Muscarinic receptor antagonists for overactive bladder treatment: does one fit all? *Curr Opin Urol*, 2009. 19(1): p. 13-9.
- 30.** Sexton, C.C., et al., Persistence and adherence in the treatment of overactive bladder syndrome with anticholinergic therapy: a systematic review of the literature. *Int. J. Clin. Pract*, 2011. 65(5): p. 567-585.
- 31.** Macdiarmid, S.A., Concomitant medications and possible side effects of antimuscarinic agents. *Rev Urol*, 2008. 10(2): p. 92-8.
- 32.** Drake, M.J., et al., Incidence of urinary retention during treatment with single tablet combinations of solifenacin+tamsulosin OCAS for up to 1 year in adult men with both storage and voiding LUTS: A subanalysis of the NEPTUNE/NEPTUNE II randomized controlled studies. *PLoS One*, 2017. 12(2): p. e0170726.
- 33.** Risacher, S.L., et al., Association Between Anticholinergic Medication Use and Cognition, Brain Metabolism, and Brain Atrophy in Cognitively Normal Older Adults. *JAMA Neurol*, 2016. 73(6): p. 721-32.
- 34.** Bubser, M., et al., Muscarinic receptor pharmacology and circuitry for the modulation of cognition. *Handb Exp Pharmacol*, 2012(208): p. 121-66.
- 35.** Kessler, T.M., et al., Adverse event assessment of antimuscarinics for treating overactive bladder: a network meta-analytic approach. *PLoS One*, 2011. 6(2): p. e16718.
- 36.** Richardson, K., et al., Anticholinergic drugs and risk of dementia: case-control study. *BMJ*, 2018. 361: p. k1315.
- 37.** Gray, S.L., et al., Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med*, 2015. 175(3): p. 401-7.
- 38.** Welk, B. and E. McArthur, Increased risk of dementia among patients with overactive bladder treated with an anticholinergic medication compared to a beta-3 agonist: a population-based cohort study. *BJU Int*, 2020. 126(1): p. 183-190.



- 39.** By the American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert, P., American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria(R) for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*, 2019. 67(4): p. 674-694.
- 40.** Oelke, M., et al., Appropriateness of oral drugs for long-term treatment of lower urinary tract symptoms in older persons: results of a systematic literature review and international consensus validation process (LUTS-FORTA 2014). *Age Ageing*, 2015. 44(5): p. 745-55.
- 41.** Yamaguchi, O., Latest treatment for lower urinary tract dysfunction: therapeutic agents and mechanism of action. *Int J Urol*, 2013. 20(1): p. 28-39.
- 42.** Nitti, V.W., et al., Safety and tolerability of the beta3 -adrenoceptor agonist mirabegron, for the treatment of overactive bladder: results of a prospective pooled analysis of three 12-week randomised Phase III trials and of a 1-year randomised Phase III trial. *Int. J. Clin. Pract*, 2014. 68(8): p. 972-985.
- 43.** Kelleher, C., et al., Efficacy and Tolerability of Mirabegron Compared with Antimuscarinic Monotherapy or Combination Therapies for Overactive Bladder: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol*, 2018. 74(3): p. 324-333.
- 44.** Khullar, V., et al., Efficacy of mirabegron in patients with and without prior antimuscarinic therapy for overactive bladder: a post hoc analysis of a randomized European-Australian Phase 3 trial. *BMC Urol*, 2013. 13: p. 45.
- 45.** Chapple, C.R., et al., Safety and Efficacy of Mirabegron: Analysis of a Large Integrated Clinical Trial Database of Patients with Overactive Bladder Receiving Mirabegron, Antimuscarinics, or Placebo. *Eur Urol*, 2020. 77(1): p. 119-128.
- 46.** Griebling, T.L., et al., Effect of mirabegron on cognitive function in elderly patients with overactive bladder: MoCA results from a phase 4 randomized, placebo-controlled study (PILLAR). *BMC Geriatr*, 2020. 20(1): p. 109.
- 47.** Gomes, C.M., et al., Experience with different botulinum toxins for the treatment of refractory neurogenic detrusor overactivity. *Int. Braz. J. Urol*, 2010. 36(1): p. 66-74.
- 48.** Mascarenhas, F., et al., Trigonal injection of botulinum toxin-A does not cause vesicoureteral reflux in neurogenic patients. *Neurourol. Urodyn*, 2008. 27(4): p. 311-314.
- 49.** Rios, L.A., et al., Initial experience with sacral neuromodulation for the treatment of lower urinary tract dysfunction in Brazil. *Int Braz J Urol*, 2016. 42(2): p. 312-20.
- 50.** McCrery, R., et al., Treatment of Urinary Urgency Incontinence Using a Rechargeable SNM System: 6-Month Results of the ARTISAN-SNM Study. *J Urol*, 2020. 203(1): p. 185-192.



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.





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 seu uso iniciado em 1967, na Alemanha. Foi amplamente estudado ao longo dos anos 90 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

Mecanismo de Ação

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 aos receptores nicotínicos de acetilcolina.

O CT promove o relaxamento de fibras isoladas de detrusor humano e porcino submetidas a 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 de 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 ingestão 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 ingestão 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 uma 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 obtidas 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 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 quatro horas maior em mulheres.^{8,12}

Desse 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 40mg 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 excretado de modo intacto na urina, quando comparado com a mesma dose administrada em jovens saudáveis do sexo masculino. No entanto, o $t_{1/2}$ foi maior em cerca de seis horas na população geriátrica.



Quando avaliada 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 volume de distribuição entre ambos os gêneros.¹ Estes 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 20mg 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 uma 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. Ao contrário 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 as 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. Desse 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 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 de 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 20mg/dia, em dose única noturna.³

Em estudo in vitro, o CT foi metabolizado em apenas 4% após incubação por uma 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 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 à 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. Face à 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 à 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 15mg ou 30mg em solução de 40mL 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 minimoldes 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} Espelha-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 (200mg/kg) e aplicações repetidas do fármaco.^{1,24,25}

Após a administração oral de 15mg de CT três vezes ao dia (total: 45mg) 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 conseqüente maior possibilidade de efeitos adversos.

Não há dados na literatura de que CT atravesse a barreira hematoencefálica, mesmo nessas 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 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 20mg 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 120mL na capacidade cistométrica máxima com CT, contra nenhum aumento no grupo placebo.** A redução da pressão detrusora máxima foi de 35cmH²O entre os medicados com CT e 2,5cmH²O 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 20mg 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 79,1mL no grupo que recebeu CT e apenas 5,2mL no grupo placebo. O volume para primeira contração detrusora foi superior de modo significativo para os tratados com CT, tanto na análise por protocolo (+55mL) como na *Intention to treat* (ITT) (+56mL). **Entretanto, críticas a este estudo se devem à alta taxa de abandono e 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 vs placebo foi de 22mL a mais para a capacidade cistométrica máxima (p = 0,0054), 45mL a mais para o volume urinário na primeira contração detrusora (p = 0,0015) e adicional de 7,0mL 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 61 anos) foram aleatorizados para receber CT 20mg duas vezes ao dia, ou placebo.³³ Os objetivos primários do estudo foram redução do número de micções em 24 ho-



ras 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 7,7mL), no período de 12 semanas de acompanhamento.

Continência total foi obtida por 21% dos pacientes que receberam CT, contra 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 20mg 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 – *Index of 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 diário, 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 ao 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 Foi avaliada a capacidade cistométrica máxima e a pressão detrusora máxima durante a micção em 52 pacientes (idade média 32,8 anos) medicados com CT 20mg 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, +97mL e +163mL), diminuição significativa na pressão máxima do detrusor na micção (respectivamente, -35cmH²O e



38 cmH²O) e aumento do volume de urina residual (respectivamente, +76mL e +114mL).

Não houve diferença estatística entre os dois grupos quanto à eficácia. Sensação de boca seca foi reportada apenas por 4% dos tratados com CT contra 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 do que com CT. Em outro estudo duplo-cego controlado, comparativo entre CT e Oxibutinina, que envolveu 358 pacientes, foi avaliada a eficácia, tolerabilidade e segurança ao longo de 52 semanas.³⁸

CT 20mg 2x/dia e Oxibutinina 5mg 2x/dia promoveram efeitos significantes de modo equivalente em relação aos valores basais. Houve aumento de 115mL na capacidade cistométrica máxima para ambas as medicações; aumento no volume do primeiro desejo miccional de 86mL com CT e 75mL com Oxibutinina, ganho de 66mL e 49mL 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 225mL para 441mL e redução da pressão máxima durante a hiperatividade detrusora de 67 para 41cmH²O. **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 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, Tolterodina e placebo. O volume miccional por micção foi aumentado em 40mL com CT, 45mL com Tolterodina e 24mL 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 30mg/d + Solifenacina 10mg/d), baixa (CT 15mg/d + Solifenacina 5mg/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 vezes para a dose padrão e dose baixa, não havendo diferença nesse 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 5mg/Solifenacina 5mg em dois estudos.

No primeiro, após um período de oito semanas de uso de Tamsulosina 0,4mg, 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 0,4mg/d /CT 5mg/d /Solifenacina 5mg/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 (5mg/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 15mg - 3x/dia.

Os dois grupos tiveram avaliações semanais e a 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 90mg/dia ou 135mg/dia.



Foi considerada resposta terapêutica quando obtida melhora em ao menos dois dos seguintes parâmetros: complacência ($> 20\text{mL/cmH}^2\text{O}$), capacidade cistométrica ($> 250\text{mL}$) e pressão detrusora máxima ($< 40\text{cmH}^2\text{O}$).

Mudanças individuais nos parâmetros urodinâmicos foram considerados 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, a necessidade de ajuste foi necessária 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 45mg é suficiente para uma resposta terapêutica satisfatória, ainda que aumento da dose possa ser necessária.

Dose de CT de até 135mg/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 1.658 pacientes com bexiga hiperativa, medicados inicialmente com CT 15mg - 3x/dia ou Oxibutinina 2,5mg - 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 desse 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 comparado tratamento 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 60mg/dia ou placebo. **A frequência média de micções de 13 vezes 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 75% quando apresentavam até 1 evento de incontinência urinária por dia antes do tratamento. Para os participantes com > 1 até 2 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 30kg/m² e menor e maior que 35kg/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.

Ao final 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 por 12 meses (avaliados em quartis – Q1 / Q2 / Q3 / Q4). **Ambos os medicamentos sofreram redução nas prescrições ao longo do período de seguimento.** 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 75 anos, para os quais foi prescrito CT.⁵⁸ A apresentação do CT foi de comprimidos de 45mg com duas divisórias, o que possibilitava a divisão em três partes iguais de 15mg.

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 45mg para 78,5% dos pacientes, 30mg para 13,8%, 15 mg para 4,2%, 60mg para 2,2%, 75mg para 0,6% e 90mg 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 45mg em dose única diária, ou três tomadas de 15mg 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) foi a responsável 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 5mg/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 60mg/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 Standford (SSS) ou outros efeitos colaterais no SNC.⁶²

Em um ensaio clínico com doze adultos com idade entre 65 e 75 anos, com estado cognitivo normal, aos quais foi administrado CTe 60mg/dia por 10 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 capacidade de aprendizado.⁶³⁻⁶⁴

Em um estudo recente, duplo-cego, aleatorizado para a administração oral de CTe 60mg/dia ou placebo em mulheres com idade média 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 1 e 4 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 4×20mg e 4×40mg CT, sem diferença entre elas.

O esvaziamento gástrico de alimento líquido foi significativamente prolongado com CT 15mg×4 em comparação com placebo, compatível com um efeito inibitório na secreção gástrica pelo CT. Após três doses de CT 15mg/dia, houve re-



fluxo 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 30mg - 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. Sua natureza hidrofílica e 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 para o tratamento de portadores de bexiga hiperativa e de hiperatividade detrusora, neurogênica e não neurogênica, sendo que a falta de efeitos sobre o SNC e reduzida interação medicamentosa aparece como vantagens quando comparada 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 trospium chloride in patients with urinary urge incontinence. *BMC Urol.* 2010 Dec 14;10(1):15.
- 44.** Chapple C. New once-daily formulation for trospium in overactive bladder. *Int J Clin Pract.* 2010 Oct;64(11):1535-40.



- 45.** Staskin D, Sand P, Zinner N, Dmochowski R. Once Daily Trospium Chloride is Effective and Well Tolerated for the Treatment of Overactive Bladder: Results From a Multicenter Phase III Trial. *J Urol*. 2007 Sep;178(3):978-84.
- 46.** Dmochowski RR, Sand PK, Zinner NR, Staskin DR. Trospium 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. Trospium 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 trospium 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 trospium 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 trospium chloride extended release. *Neurourol Urodyn*. 2010 Apr;29(4):551-4.
- 51.** Sand PK, Dmochowski RR, Zinner NR, Staskin DR, Appell RA. Trospium 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 Trospium 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. Trospium 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 Trospium 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 Trospium 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 trospium 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 trospium 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 trospium 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 tospium 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. Tospium 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. Tospium 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 Tospium 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 tospium 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 tospium 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.

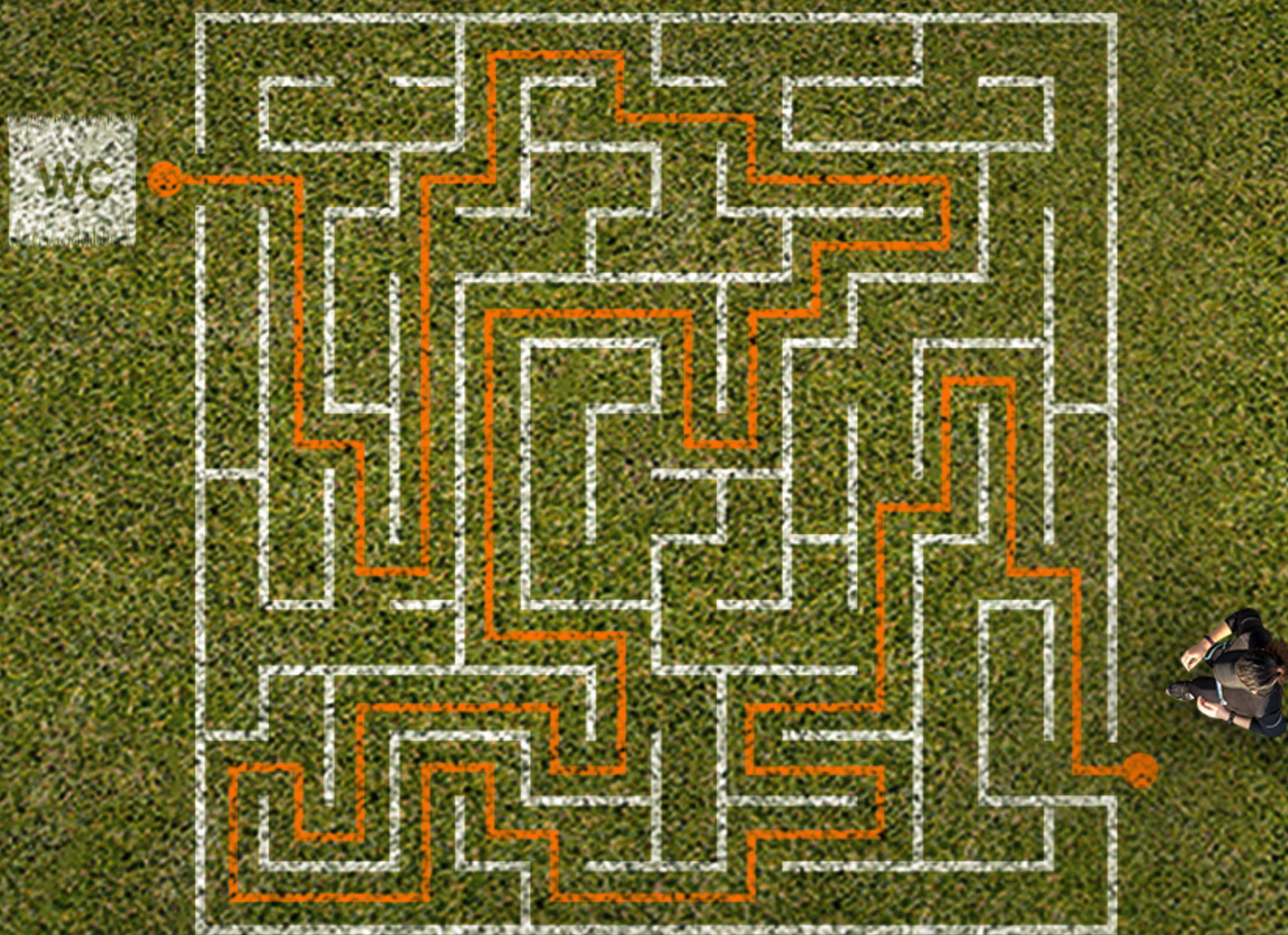
SPASMEX® É UM MEDICAMENTO. DURANTE SEU USO, NÃO DIRIJA VEÍCULOS OU OPERE MÁQUINAS, POIS SUA AGILIDADE E ATENÇÃO PODEM ESTAR PREJUDICADAS.



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. - Julho/2022



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.