

# Relatório de **recomendação**

Julho/2020

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

## Bexiga Neurogênica em Adultos



**MINISTÉRIO DA SAÚDE**

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE  
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE  
COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

**Protocolo Clínico e Diretrizes  
Terapêuticas da Bexiga Neurogênica em  
Adultos**

Brasília – DF  
2020

2020 Ministério da Saúde.

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

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde - DGITIS

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CPCDT

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

*Elaboração*

COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS –

CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

## CONTEXTO

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

Os PCDT são documentos que visam garantir o melhor cuidado de saúde diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no SUS. Podem ser utilizados como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS que estabelecem critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; posologias recomendadas; mecanismos de controle clínico; e acompanhamento e verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

Os PCDT devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração dos protocolos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de definir os temas para novos protocolos, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além da revisão periódica dos PCDT vigentes, em até dois anos. A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo do PCDT, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da Conitec, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, antes da deliberação final e publicação. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa dos PCDT.

O Plenário da Conitec é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de PCDT, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde deverá submeter o PCDT à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.

## APRESENTAÇÃO

A proposta de elaboração do PCDT Bexiga Neurogênica em Adultos é uma demanda proveniente do Ministério da Saúde. Este PCDT aborda o mau funcionamento da bexiga urinária ou do esfíncter urinário devido à disfunção neurológica que resulta de trauma, doença ou lesão interna ou externa, também conhecido por bexiga neurogênica. Estão contemplados nesse protocolo o diagnóstico por meio de história clínica, exame físico, diário miccional, juntamente com exames complementares, incluindo urodinâmica e estudos de imagem, assim como as alternativas de tratamento: tratamentos comportamentais e fisioterápicos, cateterismo vesical intermitente, tratamento farmacológico para disfunção de esvaziamento do esfíncter, além de tratamento cirúrgico

O PCDT foi apresentado aos membros do Plenário da Conitec em sua 88ª Reunião Ordinária, os quais recomendaram favoravelmente ao texto.

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

## DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros da Conitec presentes na 88ª reunião do plenário, realizada nos dias 07, 08 e 09 de julho de 2020, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação deste Protocolo.

## PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DA BEXIGA NEUROGÊNICA EM ADULTOS

### 1. INTRODUÇÃO

A função normal da bexiga urinária é armazenar e expulsar urina de forma coordenada e controlada. Esta atividade é regulada pelo sistema nervoso central (SNC) e periférico<sup>1</sup>. A bexiga neurogênica é um termo aplicado ao mau funcionamento da bexiga urinária e esfíncter urinário devido à disfunção neurológica que resulta de trauma, doença ou lesão interna ou externa<sup>2,3</sup>.

A natureza do dano ao SNC é relevante<sup>2,3</sup>. É possível distinguir entre condições que produzem dano fixo ou estável ao sistema nervoso (por exemplo, acidente vascular cerebral, lesão da medula espinhal e compressão da cauda equina) e aqueles que produzem danos progressivos através de processos que podem ser inflamatórios ou degenerativos. Exemplos de condições progressivas incluem demências, doença de Parkinson, esclerose múltipla e neuropatia periférica<sup>3</sup>. O Quadro 1 abaixo elenca as principais causas de bexiga neurogênica.

#### QUADRO1: PRINCIPAIS CONDIÇÕES NEUROGÊNICAS, POR LOCALIZAÇÃO, QUE PODEM AFETAR O FUNCIONAMENTO DO TRATO URINÁRIO INFERIOR

Tipo de condição/localização	Lesões congênitas e perinatais	Condições adquiridas estáveis	Condições adquiridas progressivas ou degenerativas
Condições cerebrais	-Paralisia cerebral	-AVC -Trauma	-Esclerose múltipla -Doença de Parkinson -Demências
Condições da coluna vertebral	- Disrafismo espinhal	-Trauma na coluna vertebral	-Esclerose múltipla -Espondilose cervical com mielopatia
Condições em nervos periféricos ou coluna vertebral sacral	-Disrafismo espinhal -Agenesia sacral -Anomalias anorretais	-Síndrome de cauda equina -Trauma na coluna vertebral -Dano em nervo periférico devido a cirurgia pélvica radical	-Neuropatia periférica

Fonte: adaptado de NICE<sup>3</sup>

A prevalência de bexiga hiperativa neurogênica é pouco definida<sup>4</sup>. Uma revisão sistemática com meta-análise de prevalência mostrou que a prevalência da incontinência urinária por causa neurogênica é de 50,9% nos pacientes com esclerose múltipla, 52,3% naqueles com danos na coluna vertebral, 33,1% nos doentes de Parkinson e 23,6% na população com AVC<sup>4</sup>. Não existem dados de artigos científicos avaliando prevalência da bexiga hiperativa no contexto brasileiro.

Alguns pacientes com disfunção neurogênica do trato urinário inferior apresentam sintomas que se relacionam com dificuldades de armazenamento da urina. Esses apresentam sintomas como o aumento da frequência de micção, urgência miccional e incontinência urinária. Outros pacientes apresentam sintomas de esvaziamento que incluem a hesitação, um fluxo urinário lento, a necessidade de esforço durante a micção e retenção urinária. No entanto, problemas de armazenamento e esvaziamento também podem surgir em combinação<sup>3</sup>.

A gravidade e a natureza da bexiga neurogênica dependem de muitos fatores, incluindo o local, a extensão e a evolução da lesão neurológica. A incontinência urinária de causa neurológica pode surgir como resultado da hiperatividade da bexiga, disfunção dos esfíncteres uretrais ou uma combinação dos dois<sup>3</sup>.

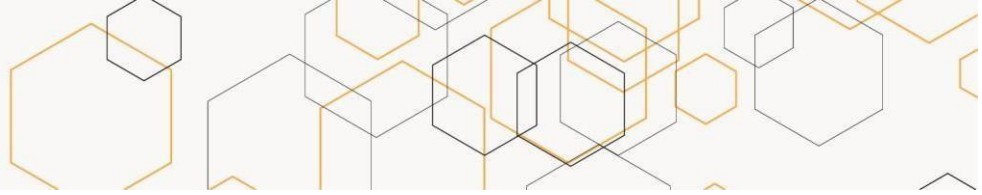
Todos os sintomas presenciados têm impacto significativo na qualidade de vida, podendo causar constrangimento, levar ao isolamento social e prejudicar as atividades da vida diária. No caso de disfunção miccional, condutas médicas adequadas podem melhorar e até mesmo restaurar a função urinária normal. No entanto, muitos pacientes terão que lidar com os efeitos colaterais da medicação e com as consequências sociais e psicológicas do uso contínuo de dispositivos, tais como absorventes e cateteres<sup>3</sup>.

A terapia adequada para a bexiga neurogênica e o resultado de tratamento bem-sucedido são baseados em um diagnóstico preciso por meio de uma história clínica, exame físico, diário miccional, juntamente com exames complementares, incluindo urodinâmica e estudos de imagem<sup>2</sup>, aspectos abordados nesse PCDT.

## **2. METODOLOGIA**

A descrição da metodologia científica do presente PCDT (questões de pesquisa definidas pelos especialistas na reunião de definição de escopo, elaboração das estratégias de busca, descrição do fluxo de seleção das evidências científicas e as tabulações dos dados das características dos





participantes, características dos estudos e desfechos de eficácia e segurança, quando aplicável) encontram-se detalhadas no ANEXO metodológico do PCDT.

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

CID 10 - N31 - Disfunções neuromusculares da bexiga não classificados em outra parte;

CID 10 - N31.0 - Bexiga neuropática não-inibida não classificada em outra parte;

CID 10 - N31.1 - Bexiga neuropática reflexa não classificada em outra parte;

CID 10 - N31.2 - Bexiga neuropática flácida não classificada em outra parte;

CID 10 - N31.8 - Outra disfunção neuromuscular da bexiga;

CID 10 - N31.9 - Disfunção neuromuscular não especificada da bexiga;

CID 10 - N39.4 - Outras incontinências urinárias especificadas;

CID 10 - R32 - Incontinência urinária não identificada;

CID 10 - N32.8 - Outros transtornos especificados da bexiga;

CID 10 - N338 - Transtornos da bexiga em outras doenças classificadas em outra parte.

### 4. CLASSIFICAÇÃO FUNCIONAL

A classificação funcional das disfunções miccionais de origem neurogênica está pautada nas características de funcionamento da bexiga (detrusor) e do esfíncter uretral, como demonstrado na Figura 1 abaixo.

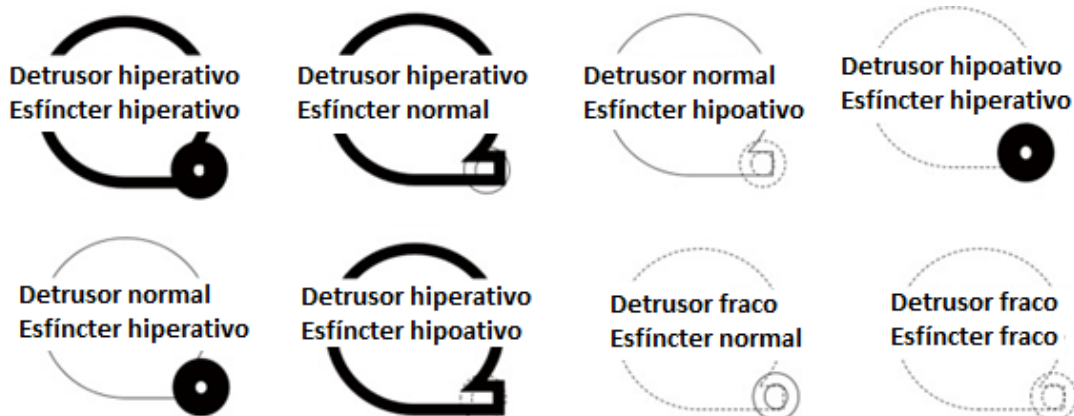


FIGURA 1: CLASSIFICAÇÃO DAS DISFUNÇÕES MICCIONAIS DE ORIGEM NEUROGÊNICA

## 5. DIAGNÓSTICO

Para que haja o diagnóstico preciso do paciente com bexiga neurogênica, é necessário avaliar: história clínica e exame físico, diário miccional, exames laboratoriais, exames de imagem e estudo urodinâmico, descritos a seguir:

### 5.1. História clínica e exame físico

Ao avaliar a disfunção do trato urinário inferior, em uma pessoa com doença neurológica, a história clínica deve conter informações sobre:

- Sintomas do trato urinário;
- Sintomas neurológicos e diagnóstico (se conhecido);
- Curso clínico da doença neurológica;
- Tempo de evolução da disfunção miccional;
- Sintomas intestinais;
- Comorbidades de função sexual;
- Uso de prescrição e outras medicações e terapias.

Doença neurológica subjacente deve ser avaliada. Nesse caso, os seguintes fatores devem ser considerados:

- Mobilidade;
- Habilidade/destreza manual;
- Função cognitiva;
- Estilo de vida;
- Apoio social.

Exame físico completo deve ser realizado e deve avaliar:

- Estado clínico geral;
- Parâmetros hemodinâmicos;
- Exame abdominal;
- Exame genital (masculino e feminino);

- Exame retal, se clinicamente indicado (por exemplo, para procurar evidências de prolapso do assoalho pélvico, carga fecal ou alterações no tônus anal, avaliação da próstata);
- Exame neurológico sumário.

Exame neurológico deverá ser conduzido com a avaliação das seguintes funções:

- Função cognitiva;
- Mobilidade;
- Habilidade/destreza manual;
- Sensibilidade e motricidade relacionadas ao segmento espinhal comprometido.

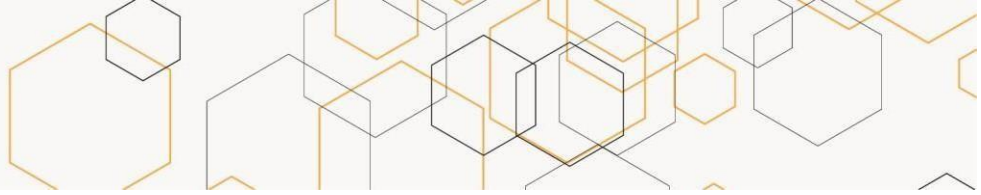
## **5.2. Diário miccional**

Pode ser solicitado aos indivíduos ou a seus familiares e/ou cuidadores que completem um diário miccional ("volume líquido ingerido / volume urinário"). O volume de líquidos ingeridos é calculado de forma aproximada. O volume urinário é calculado a partir do peso diferencial (peso úmido – peso seco) de absorventes/fraldas, volume miccional espontâneo, volume obtido por dispositivos coletores externos ou volume obtido no cateterismo intermitente. O registro é usualmente realizado por período de 3 dias.

## **5.3. Exames laboratoriais**

O exame de urina deve ser realizado usando uma amostra apropriadamente coletada. As amostras de urina apropriadas incluem o desprezo do primeiro jato, com captura limpa ou amostras obtidas por cateterismo vesical estéril. Amostras de bolsas de armazenamento externo não devem ser utilizadas.

Deve ser realizada avaliação da função renal por meio da dosagem sérica de creatinina ou clearance de creatinina. Outros exames laboratoriais como hemograma e dosagens de eletrólitos podem ser solicitados a critério médico.



#### **5.4. Exames de imagem**

Ultrassonografia do trato urinário é indicada na avaliação inicial dos pacientes com disfunção miccional neurogênica.

#### **5.5. Estudo urodinâmico**

Estudo urodinâmico é indicado na avaliação inicial e anteriormente a procedimentos cirúrgicos dos pacientes com disfunção miccional neurogênica. Ainda, no seguimento dos pacientes, o estudo urodinâmico poderá ser indicado frente a mudanças no padrão miccional, ou de acordo com alterações na estrutura e função dos órgãos do trato urinário.

### **6. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

Indivíduos com idade igual ou maior a 18 anos com incontinência urinária de causa neurológica (bexiga neurogênica).

### **7. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

Indivíduos com qualquer outro tipo de incontinência urinária que não a de causa neurológica.

### **8. ABORDAGEM TERAPÊUTICA**

#### **8.1. Tratamento não farmacológico**

##### **8.1.1. Tratamentos comportamentais e fisioterápicos**

Tratamentos comportamentais e fisioterápicos apenas podem ser direcionados após a avaliação do paciente por especialista. Em conjunto, as ações comportamentais devem vir associadas à educação de pacientes, família e cuidadores acerca da disfunção neurogênica. Para tal é importante cuidado multiprofissional que inclua médicos, enfermeiros, fisioterapeutas, psicólogos entre outros profissionais da saúde.

A aplicação de técnicas de fisioterapia específicas do aparelho urinário tem indicação restrita em pacientes com disfunções miccionais neurogênicas, devendo ser recomendadas por especialistas na condição.

### **8.1.2. Cateterismo intermitente (CIL)**

O cateterismo vesical intermitente é o método de esvaziamento periódico da bexiga realizado pela introdução de um cateter via uretral, ou através de um conduto cateterizável (como os condutos de Mitrofanoff ou Monti) até a bexiga ou reservatórios urinários. É o procedimento de eleição para pacientes com disfunção neurogênica ou idiopática do trato urinário inferior, que apresentam esvaziamento incompleto da bexiga por déficit da contração do detrusor, ou dificuldade do relaxamento esfínteriano uretral, temporária ou definitiva<sup>5-7</sup>. O objetivo maior é manter a integridade anatômica e funcional do trato urinário superior. Além disso, o cateterismo intermitente promove melhora da qualidade de vida, por permitir maior independência com menor índice de complicações que o apresentado pelos cateteres de uso contínuo, impactando de modo direto no âmbito higiênico e social dos pacientes<sup>8</sup>.

Em pacientes com disfunção vesical neurogênica, o cateterismo intermitente promove uma redução significativa de complicações, como infecção urinária (ITU), fístulas, refluxo vesico-ureteral, estenose uretral e hidronefrose<sup>5</sup>. Além disso, o CIL leva à diminuição da morbidade e mortalidade, além de promover melhora expressiva na qualidade de vida<sup>6,9</sup>.

O cateterismo intermitente pode ser realizado de forma temporária ou definitiva na dependência da condição clínica que motivou a sua indicação. Grande parte dos pacientes com disfunções miccionais neurogênicas, principalmente aqueles com sequela de lesão raquimedular ou de doenças neurológicas congênitas o fazem de forma definitiva.

A frequência de realização do cateterismo intermitente é determinada com base nos dados obtidos no diário miccional, sendo dependente da capacidade vesical funcional, da ingestão hídrica, de parâmetros urodinâmicos como complacência vesical, pressão de enchimento, presença atingida nas contrações involuntárias, eficácia de medicamentos utilizados, presença e disponibilidade de cuidador, entre outros. É importante que o volume drenado não seja superior a 400 mL. De um modo geral o número de cateterismos diários varia de quatro a seis vezes. Um número muito reduzido de cateterismos em 24 horas pode resultar em um maior

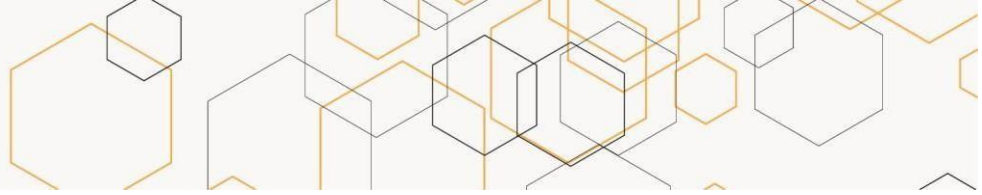
risco de infecções urinárias, além do que a distensão exagerada da bexiga pode provocar lesão na parede vesical. Em contrapartida cateterismos muito frequentes aumentam a probabilidade de complicações uretrais. Em dias mais frios, ou em outras situações que provoquem o aumento do débito urinário, a frequência do cateterismo intermitente deve ser ajustada à situação<sup>10,11</sup>.

Nos pacientes neurogênicos com lesão medular traumática é comum a retirada de elevado volume urinário na fase de choque medular, havendo uma redução progressiva à medida que encerra este período. Nos casos de lesão raquimedular incompleta muitas vezes há micção espontânea e o cateterismo intermitente é realizado após a micção para garantir o completo esvaziamento vesical, ou para aferir o volume residual. Vale ressaltar que a necessidade e frequência de realização do cateterismo intermitente deve ser verificada com regularidade, uma vez que tanto os processos patológicos, como a disfunção miccional e a resposta ao tratamento podem sofrer mudanças ao longo do tempo.

Alguns fatores podem limitar a realização do cateterismo intermitente, tais como: obesidade (principalmente em mulheres), lesões uretrais (divertículos e estenose), sequelas motoras, tremor ou dificuldade manual, comprometimento cognitivo, hipertonia muscular de membros inferiores, prótese de quadril, dor neuropática, entre outros. A faixa etária não deve ser considerada um impeditivo na realização do cateterismo.

Apesar das controvérsias, o uso de antibióticos profiláticos não é recomendado, uma vez que, apesar de diminuir a incidência de bacteriúria assintomática, não existe evidência que seu uso possa diminuir a incidência de episódios de ITU sintomática. Porém a bacteriúria assintomática não deve ser tratada, exceto quando o paciente venha a ser submetido à manipulação cirúrgica, ou endoscópica<sup>7</sup>.

Promover o esvaziamento da bexiga sem a necessidade da permanência de um corpo estranho na bexiga permanentemente tem muitas vantagens, sendo frequentes as complicações do uso de cateter de demora<sup>12</sup>. Além disso, os pacientes que promovem o esvaziamento vesical por cateterismo intermitente têm melhor evolução a longo prazo quando comparados àqueles que utilizam cateteres de demora por via uretral, ou supra púbica, ou mesmo daqueles que realizam manobras de Credé ou Valsalva para promover a micção<sup>13,14</sup>.



### **8.1.2.1. Complicações do cateterismo vesical intermitente**

O cateterismo intermitente não é isento de riscos e complicações, sendo os mais frequentes as infecções urinárias, o sangramento com a manipulação e as lesões de uretra<sup>15</sup>. Pacientes que realizam cateterismo intermitente necessitam de acompanhamento constante e reavaliações periódicas.

### **8.1.2.2. Infecção urinária**

A mais frequente complicação do cateterismo intermitente é a infecção urinária (ITU). A prevalência da ITU associada ao cateterismo intermitente apresenta grande variação na literatura urológica. Isto se deve aos diferentes critérios usados neste tipo de levantamento: diagnóstico da ITU, intervalo entre os exames, uso de profilaxia antibiótica, entre outros. É difícil chegar a um consenso, pois muitos dados podem influenciar na análise da prevalência desta complicação<sup>16-18</sup>. Séries de casos com acompanhamentos de longo prazo mostram que 42% dos pacientes terão ITUs recorrentes ou persistentes<sup>19</sup>.

Um dos fatores de risco para ITU é a presença de urina residual, sendo importante que a cada cateterismo a bexiga seja totalmente esvaziada<sup>20</sup>. Outros fatores são a baixa frequência dos cateterismos, a hiperdistensão da bexiga, baixa ingestão de líquidos, material do cateter, erros de execução do procedimento, gênero feminino e baixo nível educacional<sup>21</sup>.

É importante enfatizar que o tratamento da ITU só deve ser feito quando houver sintomas, não havendo consenso sobre a antibiótico terapia de baixa dose na prevenção de infecções sintomáticas<sup>22</sup>. Instilação intravesical de antibióticos após o cateterismo e o uso de antibiótico oral profilático em baixa dose têm sido alvo de alguns estudos, porém com resultados conflitantes<sup>23-25</sup>. O uso de ácido ascórbico por via oral só parece ser útil em associação com agentes antimicrobianos<sup>26</sup>.

### **8.1.2.3. Hematúria, trauma e estenose de uretra**

Trauma uretral com presença de sangramento é frequentemente observado no início da realização do cateterismo intermitente, mas pode persistir em até 30% a 60% dos pacientes em fases mais tardias<sup>27,28</sup>. Lesão mucosa com falso trajeto é também uma complicação frequente,



podendo ocorrer em virtude da presença de estenose de uretra, dissinergia detrusor esfinteriana e aumento do volume prostático. É fato que sua incidência diminui com o aperfeiçoamento da técnica.

Trauma de uretra pode ocasionar falsos trajetos e estenose de meato, mas sua incidência é rara<sup>19</sup>. A estenose de uretra é uma complicação tardia, em média cinco anos após o início do cateterismo intermitente<sup>28</sup>. Estenoses da uretra representam um grande desafio, uma vez que dificultam a manutenção do cateterismo intermitente. Entre os principais fatores de risco para esta complicação podem ser citados os cateterismos muito frequentes, a manipulação forçada da uretra gerando trauma e hematúria e o uso de cateter vesical de demora por tempo prolongado prévio ao regime de cateterismo intermitente<sup>10,20,28,29</sup>. Entre os cuidados para evitar o desenvolvimento de estenoses uretrais devemos atentar à introdução cuidadosa do cateter, assim como sua lubrificação. O grau de inflamação da uretra deve ser avaliado com citologia.

Outras complicações como hidronefrose, refluxo vésico-ureteral e o câncer de bexiga têm maior relação com alterações da estrutura da parede vesical, infecção urinária recorrente, elevada pressão detrusora e afecção neurológica de base do que com o cateterismo em si. A formação de cálculos de bexiga por inoculação de corpos estranhos (pelo pubiano, fragmento da embalagem do cateter) e perfuração da bexiga são complicações raras do cateterismo intermitente<sup>30-33</sup>.

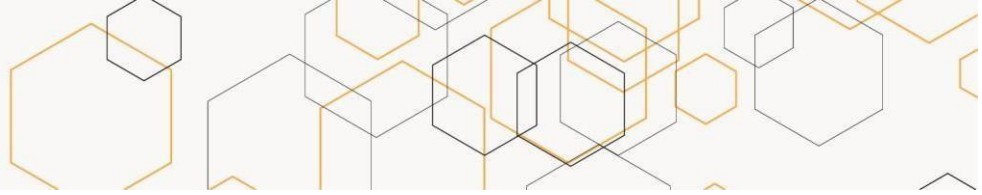
Para garantir que tecnologia seja apropriada, deve-se levar em consideração a preferência da pessoa, o suporte da família e do cuidador, a destreza manual, a capacidade cognitiva e a função do trato urinário inferior. Considere a necessidade de uma vigilância contínua do trato urinário superior em pessoas com deterioração do armazenamento da bexiga.

## **8.2. Tratamento farmacológico**

### **8.2.1. Disfunção de armazenamento - Bexiga**

Devido à ausência de benefício clínico significativo e alta prevalência de eventos adversos, não é recomendado o uso de antimuscarínicos, assim como de mirabegrona para o controle dos sintomas de incontinência em pessoas com bexiga neurogênica<sup>34,35</sup>.





### **8.2.2. Disfunção de armazenamento - Esfíncter**

Como base no atual nível de evidência, não é recomendado o uso de antidepressivos, agonistas alfa-adrenérgicos, estrogênios e inibidores seletivos da recaptção de serotonina para o tratamento dos sintomas de armazenamento relacionados ao esfíncter urinário, em pessoas com bexiga neurogênica <sup>36</sup>.

### **8.2.3. Disfunção de Esvaziamento - Esfíncter**

Os alfabloqueadores podem ser utilizados inicialmente para diminuir a resistênciaesfincteriana e evitar a disreflexia autonômica<sup>37</sup>, embora seu uso seja controverso e seus resultados limitados. No SUS está disponível o mesilato de doxazosina nas concentrações de 2 e 4 mg.

## **8.3. Tratamento cirúrgico – enterocistoplastia (Cistoenteroplastia)**

A ampliação vesical cirúrgica tem sua indicação para o tratamento da hiperatividade detrusora neurogênica mediante a falha ou refratariedade às medidas conservadoras, não farmacológicas, farmacológicas ou cirúrgicas empregadas previamente. O objetivo da ampliação vesical é reduzir a hiperatividade detrusora, promover ganho da capacidade e complacência vesical e com isto, restabelecer a continência urinária e proteger o trato urinário superior dos potenciais efeitos danosos da pressão vesical elevada ou retenção urinária crônica<sup>38,39</sup>.

Qualquer segmento intestinal, delgado ou colônico e até mesmo parte do estômago pode ser utilizado na ampliação vesical. Problemas relacionados à reabsorção hídrica levaram ao quase abandono do uso do jejuno para esta prática. O íleo corresponde à porção intestinal de eleição para aumentar cirurgicamente a bexiga (enterocistoplastia). O ceco, cólon e sigmóidesão alternativas<sup>38</sup>.

### **8.3.1. Contraindicações**

A existência de doença intestinal intrínseca (por exemplo: doença de Chron), anormalidades intestinais pós-radioterapia, inabilidade para, ou não aceitação de cateterismo vesical intermitente são contraindicações para a enterocistoplastia. A insuficiência renal parcial é

entendida como contraindicação relativa, uma vez que a maioria dos pacientes com disfunção neurogênica vesico esfincteriana mantém a função renal estável e inclusive alguns cursam com redução na velocidade de declínio da função renal após submetidos a ampliação vesical<sup>38</sup>.

Nesses casos, uma opção alternativa pode ser a autoampliação vesical, ou miomectomia do detrusor. Esta técnica apresenta como vantagens menor morbidade cirúrgica, menor índice de eventos adversos de longo prazo, melhora da qualidade de vida e não impossibilita outras potenciais intervenções futuras. Consiste na remoção da camada muscular da cúpula vesical produzindo uma diverticulização da mucosa vesical. A reabilitação funcional da bexiga pode demandar tempo superior a um ano<sup>40</sup>. Há poucos estudos sobre esta técnica e as evidências limitadas na sua maioria à população pediátrica. O índice de sucesso em casos de hiperatividade detrusora neurogênica é de 50%, contra 92% de sucesso com enterocistoplastia<sup>41,42</sup>.

### **8.3.2. Preparo pré-operatório**

É necessária avaliação das condições clínicas e psiquiátricas do paciente e certificação da aceitação de cateterismo intermitente (26% a 100% necessitam de cateterismo intermitente no pós-operatório), bem como, orientação quanto a eventual necessidade de intervenções futuras para aquisição da continência urinária<sup>38</sup>. Deve-se checar, por exames laboratoriais e métodos de imagem, o funcionamento do trato urinário superior.

O preparo intestinal deve ser individualizado de acordo com o padrão de evacuação de cada paciente. A tendência atual é de não realização de preparo intestinal extenso, exceto em casos de grande repleção intestinal.

### **8.3.3. Seguimento pós-operatório**

Pode haver uma demanda de aproximadamente três meses para adaptação ao novo padrão funcional. Após seis meses da cirurgia deve-se realizar cistografia e estudo urodinâmico. Caso haja boa capacidade, complacência e bom esvaziamento vesical, segue-se semestralmente com ultrassonografia do trato urinário. Radiografia de abdômen deve ser realizada, pelo menos, a cada dois anos para identificação de litíase vesical. Avaliação metabólica por exames laboratoriais deve ser realizada se identificados sintomas de acidose metabólica, no caso da

ileocistoplastia. A partir do quinto ano de ampliação vesical, cistoscopia anual auxilia na identificação precoce de neoplasias malignas.

#### **8.3.4. Complicações**

A utilização de pequeno segmento intestinal usualmente não acarreta alterações no processo digestivo e absorptivo intestinal. Entretanto aproximadamente um terço dos pacientes com disfunção vesicoesfincteriana submetidos à enterocistoplastia cursam com aumento da frequência evacuatória e um quarto com incontinência fecal após enterocistoplastia<sup>43</sup>. O uso de segmento intestinal mais extenso da porção terminal do íleo pode levar a alteração absorptiva de vitamina B12 e, conseqüentemente, a anemia. O monitoramento hematológico é necessário no seguimento pós-operatório<sup>44</sup>.

Entre as complicações decorrentes da abordagem cirúrgica intracavitária, aproximadamente 10% dos pacientes cursarão com obstrução intestinal por aderência após ileocistoplastia<sup>45</sup>. As aderências podem ocorrer em uma fase precoce ou tardia do procedimento cirúrgico. Extravasamento urinário da bexiga ampliada pode ocorrer por obstrução do cateter vesical com muco ou coágulo; geralmente conduzido de modo conservador pela drenagem externa implantada no intraoperatório<sup>46</sup>.

Perfuração espontânea ocorre em 5 a 10% das ampliações vesicais<sup>45,47</sup>, geralmente localizada no segmento intestinal utilizado na ampliação ou na área de anastomose com a bexiga primitiva. A causa mais usual é a elevação da pressão intrareservatório secundária a déficit de drenagem. O diagnóstico é baseado nos sintomas clínicos: dor abdominal, sinais de irritação peritoneal e febre baixa. A confirmação diagnóstica se dá através de exames de imagem, como a ultrassonografia e cistografia. Vale ressaltar que até 20% dos casos de perfuração podem apresentar falso negativo à cistografia<sup>46</sup>. Os extravasamentos menores podem ser conduzidos de modo conservador com drenagem vesical com cateter. Situações de maior débito urinário para a cavidade pélvica e peritoneal devem ser conduzidos por abordagem cirúrgica.

A formação de cálculo vesical tem maior probabilidade de ocorrência quanto maior o tempo decorrido desde a ampliação vesical. A probabilidade de desenvolvimento de cálculo vesical é maior nos casos em que há associação de ampliação vesical e derivação urinária como conduto de Mitrofanoff. O cálculo vesical pode promover irritação vesical, hematúria, infecção urinária

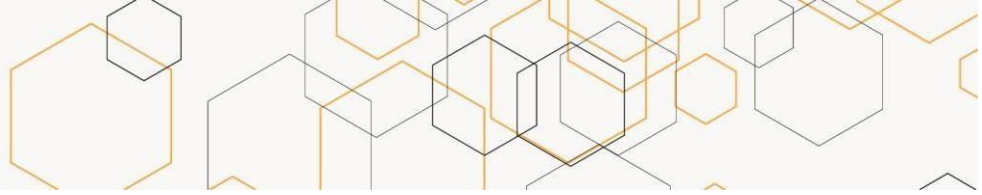
e incontinência. O diagnóstico muitas vezes se dá em ultrassonografia de acompanhamento. A chance de recorrência de litíase vesical em dois anos é de 30%<sup>46</sup>. A irrigação vesical periódica, aparentemente, não reduz a formação de cálculo<sup>48</sup>. A abordagem terapêutica, usualmente, é realizada por via endoscópica com fragmentação e remoção de fragmentos. Quando há derivação urinária, a manipulação endoscópica fica limitada e aumenta a chance de fragmentos residuais. Nestes casos a cirurgia aberta pode promover maior índice de eliminação completa de cálculos.

A bacteriúria assintomática ocorre em 50% a 100% dos pacientes após ampliação vesical, no entanto infecções sintomáticas são observadas em apenas 4% a 43%<sup>38</sup>.

O desenvolvimento tardio de neoplasias malignas em pacientes com ampliação vesical por disfunção neurogênica é relativamente raro e menos frequente quando comparado com derivações como conduto ileal e ureterosigmoidostomia. O diagnóstico precoce de neoplasia maligna em ampliação vesical é difícil. Avaliação periódica por cistoscopia após cinco anos da ampliação vesical e coleta de citologia oncótica podem ser utilizados na avaliação diagnóstica desta complicação<sup>46</sup>.

Os distúrbios metabólicos após ampliação vesical decorrem da absorção pela mucosa intestinal de substâncias presentes na urina, tais como, água, sódio, íon hidrogênio, amônia e cloro e excreção aumentada de potássio e bicarbonato. Como consequência na enterocistoplastia há risco de desenvolvimento de acidose metabólica hiperclorêmica<sup>49</sup>. A maioria dos pacientes submetidos a enterocistoplastia é assintomática. Ao se tornarem sintomáticos, está indicado administração oral de bicarbonato de sódio para controle da acidose metabólica. Complicações ósseas secundárias à acidose crônica são observadas, com maior frequência, em crianças submetidas a ampliação vesical. Em adultos as complicações ósseas são menores. Segmentos menos usualmente utilizados na ampliação vesical, jejuno e cólon, levam, respectivamente, a maior absorção de água e alcalose metabólica hiperclorêmica<sup>49</sup>.

Apesar dos riscos supradescritos, a ampliação vesical intestinal apresenta-se como uma melhor opção no tratamento de disfunções neurogênicas vesicoesfincterianas se comparada a manutenção do cateter vesical de demora, derivações retais e derivações urinárias externas<sup>46</sup>. O ganho na qualidade de vida na população neurogênica submetida a ampliação vesical deve-se provavelmente à percepção de melhor estado de saúde e retomada da continência urinária<sup>50</sup>.



## 9. MONITORAMENTO

Os distúrbios neuro-urológicos são frequentemente instáveis e os sintomas podem variar consideravelmente, mesmo dentro de um período relativamente curto. Por este motivo, o acompanhamento regular é necessário. Os principais problemas relativos as disfunções neurogênicas do trato urinário inferior são insuficiência renal, ureterohidronefrose, infecção urinária recorrente e prejuízo na qualidade de vida devido incontinência e dificuldade de esvaziamento vesical.

O monitoramento do paciente visa evitar que as infecções sejam frequentes, impedir a lesão renal e melhorar a qualidade de vida do (a) paciente. Dependendo do tipo de patologia neurológica subjacente e da atual estabilidade dos sintomas, o intervalo entre as investigações iniciais e os controles podem variar, em muitos casos, não devendo exceder 1-2 anos. Em pacientes de alto risco (alta pressão intra vesical), esse intervalo deve ser mais curto<sup>51</sup>.

Medir a creatinina sérica e calcular a taxa de filtração glomerular (FG) produz uma estimativa razoável da função renal, com baixo custo. A depuração da creatinina fornece uma avaliação mais precisa, mas envolve uma coleta de urina de 24 horas para estimar a excreção de creatinina. Cuidado em especial deve ser tomado em casos de coleta incompleta, pois pode resultar em subestimação da função renal. A taxa de FG é obtida com maior precisão com a cintilografia renal, recomendada especialmente quando se encontra uma baixa função renal e em pacientes de alto risco<sup>52</sup>.

A solicitação do exame de urina não necessita ser um exame de rotina, devendo ser orientada especialmente pelos sintomas do paciente<sup>51</sup>.

O trato urinário superior deve ser verificado por ultrassonografia em intervalos regulares, a cada 6 meses, em pacientes de alto risco<sup>51</sup>.

O estudo urodinâmico deve ser realizado em pacientes com sintomas do trato urinário inferior, especialmente em casos nos quais há risco de complicações renais. O exame poderá ser repetido na dependência de fatores de risco que possam repercutir no funcionamento do trato urinário superior<sup>53-55</sup>. É fato que a indicação da avaliação urodinâmica deve ser feita com critérios de boa prática médica quando os sintomas não permitam um diagnóstico claro ou quando há uma falha

com o tratamento empírico, assim como nos casos em que condutas mais invasivas sejam necessárias<sup>52,56,57</sup>.

É razoável que qualquer mudança clínica ou nos exames de controle necessite de investigação e tratamento especializado e direcionado. No entanto, há falta de estudos de alto nível de evidências sobre este tema e cada recomendação deve ser vista individualmente<sup>51,52</sup>.

## 10. GESTÃO E CONTROLE

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

No nível da atenção primária, os pacientes podem ser atendidos por profissionais capacitados para orientação de técnicas de reabilitação e acompanhamento do tratamento. Os procedimentos devem ser prescritos e realizados por profissionais da saúde habilitados na prescrição e realização do exame.

O Quadro 2 a seguir exibe os procedimentos do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos do SUS (SIGTAP) que são contemplados neste PCDT:

### QUADRO 2: PROCEDIMENTOS DESCRITOS NA TABELA DO SUS E PREVISTOS NESTE PCDT.

Procedimento	Descrição SIGTAP
Creatinina (sérica)	02.02.01.031-7 - DOSAGEM DE CREATININA
Hemograma	02.02.02.038-0 - HEMOGRAMA COMPLETO
Urinálise	02.02.05.001-7 - ANALISE DE CARACTERES FISICOS, ELEMENTOS E SEDIMENTO DA URINA
Creatinina (clearance)	02.02.05.002-5 - CLEARANCE DE CREATININA
Cistografia	02.04.05.017-0 – URETROCISTOGRAFIA
Ultrassonografia	02.05.02.005-4 - ULTRASSONOGRRAFIA DE APARELHO URINARIO
Cistoscopia	02.09.02.001-6 - CISTOSCOPIA E/OU URETEROSCOPIA E/OU URETROSCOPIA
Urodinâmica	02.11.09.001-8 - AVALIACAO URODINAMICA COMPLETA
Cateterismo	02.11.09.002-6 - CATETERISMO DE URETRA
Consulta	03.01.01.003-0 - CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL SUPERIOR NA ATENÇÃO BÁSICA (EXCETO MÉDICO)
Consulta	03.01.01.004-8 - CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL SUPERIOR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA (EXCETO MÉDICO)
Psicoterapia	03.01.08.016-0 - ATENDIMENTO EM PSICOTERAPIA DE GRUPO



Psicoterapia	03.01.08.017-8 - ATENDIMENTO INDIVIDUAL EM PSICOTERAPIA
Cateterismo	03.01.10.004-7 - CATETERISMO VESICAL DE ALIVIO
Cateterismo	03.01.10.005-5 - CATETERISMO VESICAL DE DEMORA
Fisioterapia	03.02.01.002-5 - ATENDIMENTO FISIOTERAPÊUTICO EM PACIENTES C/ DISFUNÇÕES UROGINECOLÓGICAS
Cateterismo	03.09.03.001-3 - CATETERISMO EVACUADOR DE BEXIGA
Enterocistoplastia	04.09.01.005-7 – CISTOENTEROPLASTIA
Cirurgia (ex: miomectomia do detrusor)	04.09.01.049-9 - TRATAMENTO CIRURGICO DE INCONTINENCIA URINARIA VIA ABDOMINAL
Cirurgia	04.09.07.027-0 - TRATAMENTO CIRURGICO DE INCONTINENCIA URINARIA POR VIA VAGINAL
Cirurgia	04.09.02.011-7 - TRATAMENTO CIRURGICO DE INCONTINENCIA URINARIA

## 11. REFERENCIAS

1. Griffiths D. Neural control of micturition in humans: a working model. *Nature reviews Urology*. 2015;12(12):695-705.
2. MEDSCAPE. Neurogenic bladder 2017 [updated set, 2017; cited 2017]. <https://emedicine.medscape.com/article/453539-overview> (accessed 20 dez)
3. NICE. Urinary incontinence in neurological disease: management of lower urinary tract dysfunction in neurological disease - Clinical Guideline 148 - Methods, evidence and recommendations. In: Centre NCG, editor. NICE2012.
4. Ruffion A, Castro-Diaz D, Patel H, et al. Systematic review of the epidemiology of urinary incontinence and detrusor overactivity among patients with neurogenic overactive bladder. *Neuroepidemiology*. 2013;41(3-4):146-155.
5. Guttmann L, Frankel H. The value of intermittent catheterisation in the early management of traumatic paraplegia and tetraplegia. *Paraplegia*. 1966;4(2):63-84.
6. Lapedes J, Diokno AC, Silber SJ, et al. Clean, intermittent self-catheterization in the treatment of urinary tract disease. *The Journal of urology*. 1972;107(3):458-461.
7. Sociedade Brasileira de Reumatologia S. Recomendações SBU 2013. SBU, editor2013.
8. al MHe. Conservative management in the neuropathic patient. In: Ltd HP, editor. Abrams P, Khoury S, Wein A (eds) *Incontinence1999*.
9. Stohrer M, Blok B, Castro-Diaz D, et al. EAU guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Eur Urol*. 2009;56(1):81-88.
10. Wyndaele JJ. Complications of intermittent catheterization: their prevention and treatment. *Spinal Cord*. 2002;40(10):536-541.
11. Bakke A, Digranes A, Høisaeter PA. Physical predictors of infection in patients treated with clean intermittent catheterization: a prospective 7-year study. *British journal of urology*. 1997;79(1):85-90.
12. al. CAe. Neurogenic Bladder and Spinal Cord injury: Risk Factors for Deterioration of the Urinary Tract. *European Urology*. 1998;33(43).
13. Giannantoni A, Scivoletto G, Di Stasi SM, et al. Clean intermittent catheterization and prevention of renal disease in spinal cord injury patients. *Spinal Cord*. 1998;36(1):29-32.
14. Weld KJ, Dmochowski RR. Effect of bladder management on urological complications in spinal cord injured patients. *The Journal of urology*. 2000;163(3):768-772.
15. Fuentes Márquez I. Cateterismo vesical intermitente2000.

16. JJ W. Clean intermittent self-catheterization in the prevention of lower urinary tract infections. In: Medicom B, editor. Van Kerrebroeck Ph, Debruyne F (eds) *Dysfunction of the lower urinary tract: present achievements and future perspectives* 1990. p. 187.
17. Donovan WH, Stolov WC, Clowers DE, et al. Bacteriuria during intermittent catheterization following spinal cord injury. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 1978;59(8):351-357.
18. Maynard FM, Diokno AC. Urinary infection and complications during clean intermittent catheterization following spinal cord injury. *The Journal of urology*. 1984;132(5):943-946.
19. Wyndaele JJ, Maes D. Clean intermittent self-catheterization: a 12-year followup. *The Journal of urology*. 1990;143(5):906-908.
20. Shekelle PG, Morton SC, Clark KA, et al. Systematic review of risk factors for urinary tract infection in adults with spinal cord dysfunction. *The journal of spinal cord medicine*. 1999;22(4):258-272.
21. Vahr (Chair) HC-B, J. Eikenboom, V. Geng, S. Holroyd, M. Lester, I. Pearce, C. Vandewinkel. *Catheterisation Urethral Intermittent in adults 2017* [cited 2017]. <http://nurses.uroweb.org/guideline/catheterisation-urethral-intermittent-in-adults/> (accessed 29 dec 2017)
22. Lewis RI, Carrion HM, Lockhart JL, et al. Significance of asymptomatic bacteriuria in neurogenic bladder disease. *Urology*. 1984;23(4):343-347.
23. Pearman JW. The value of kanamycin-colistin bladder instillations in reducing bacteriuria during intermittent catheterisation of patients with acute spinal cord injury. *British journal of urology*. 1979;51(5):367-374.
24. Haldorson AM, Keys TF, Maker MD, et al. Nonvalue of neomycin instillation after intermittent urinary catheterization. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1978;14(3):368-370.
25. al. CAe. Prophylatic Antibiotic in patients with neurogenic bladder and intermittent catheterization. *Eur Urol*. 1999;35(2):55.
26. Murphy FJ, Zelman S, Mau W. Ascorbic acid as a urinary acidifying agent. 2. Its adjunctive role in chronic urinary infection. *The Journal of urology*. 1965;94(3):300-303.
27. Webb RJ, Lawson AL, Neal DE. Clean intermittent self-catheterisation in 172 adults. *British journal of urology*. 1990;65(1):20-23.
28. Perrouin-Verbe B, Labat JJ, Richard I, et al. Clean intermittent catheterisation from the acute period in spinal cord injury patients. Long term evaluation of urethral and genital tolerance. *Paraplegia*. 1995;33(11):619-624.
29. Mandal AK, Vaidyanathan S. Management of urethral stricture in patients practising clean intermittent catheterization. *International urology and nephrology*. 1993;25(4):395-399.
30. Damanski M. VESICO-URETERIC REFLUX IN PARAPLEGIA. *The British journal of surgery*. 1965;52:168-177.
31. Solomon MH, Koff SA, Diokno AC. Bladder calculi complicating intermittent catheterization. *The Journal of urology*. 1980;124(1):140-141.
32. Amendola MA, Sonda LP, Diokno AC, et al. Bladder calculi complicating intermittent clean catheterization. *AJR Am J Roentgenol*. 1983;141(4):751-753.
33. Reisman EM, Preminger GM. Bladder perforation secondary to clean intermittent catheterization. *The Journal of urology*. 1989;142(5):1316-1317.
34. Brasil. Ministério da Saúde. Antimuscarínicos (oxibutinina, tolterodina, solifenacina e darifenacina) para o tratamento da disfunção de armazenamento em pacientes com bexiga neurogênica. In: Secretaria de Ciência T, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Ministério da Saúde., editor. Brasília. 2020.
35. Brasil. Ministério da Saúde. Mirabegrone para o tratamento da disfunção de armazenamento em pacientes com bexiga neurogênica. In: Secretaria de Ciência T, Inovação e



Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Ministério da Saúde., editor. Brasília. 2020.

36. Drake MJ ea. Neurologic Urinary and Faecal Incontinence. ICUD-EAU, editor2013.
37. Abrams P, Amarenco G, Bakke A, et al. Tamsulosin: efficacy and safety in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction due to suprasacral spinal cord injury. *The Journal of urology*. 2003;170(4 Pt 1):1242-1251.
38. Greenwell TJ, Venn SN, Mundy AR. Augmentation cystoplasty. *BJU international*. 2001;88(6):511-525.
39. Vainrib M, Reyblat P, Ginsberg DA. Differences in urodynamic study variables in adult patients with neurogenic bladder and myelomeningocele before and after augmentation enterocystoplasty. *Neurourology and urodynamics*. 2013;32(3):250-253.
40. Stohrer M, Kramer G, Goepel M, et al. Bladder autoaugmentation in adult patients with neurogenic voiding dysfunction. *Spinal Cord*. 1997;35(7):456-462.
41. Swami KS, Feneley RC, Hammonds JC, et al. Detrusor myectomy for detrusor overactivity: a minimum 1-year follow-up. *British journal of urology*. 1998;81(1):68-72.
42. Beier-Holgersen R, Kirkeby LT, Nordling J. 'Clam' ileocystoplasty. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 1994;28(1):55-58.
43. Singh G, Thomas DG. Bowel problems after enterocystoplasty. *British journal of urology*. 1997;79(3):328-332.
44. Steiner MS, Morton RA, Marshall FF. Vitamin B12 deficiency in patients with ileocolic neobladders. *The Journal of urology*. 1993;149(2):255-257.
45. Krishna A, Gough DC, Fishwick J, et al. Ileocystoplasty in children: assessing safety and success. *Eur Urol*. 1995;27(1):62-66.
46. Gough DC. Enterocystoplasty. *BJU international*. 2001;88(7):739-743.
47. Rushton HG, Woodard JR, Parrott TS, et al. Delayed bladder rupture after augmentation enterocystoplasty. *The Journal of urology*. 1988;140(2):344-346.
48. Brough RJ, O'Flynn KJ, Fishwick J, et al. Bladder washout and stone formation in paediatric enterocystoplasty. *Eur Urol*. 1998;33(5):500-502.
49. Nurse DE, Mundy AR. Metabolic complications of cystoplasty. *British journal of urology*. 1989;63(2):165-170.
50. Lima DX, Pires CR, Santos AC, et al. Quality of life evaluation of patients with neurogenic bladder submitted to reconstructive urological surgeries preserving the bladder. *International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology*. 2015;41(3):542-546.
51. Blok B PJ, Castro-Diaz D, del Popolo G, Groen J, Hamid R, Karsenty G, Kessler TM. *European Association of Urology. Guidelines on neuro-urology2016*.
52. Panicker JN, Fowler CJ, Kessler TM. Lower urinary tract dysfunction in the neurological patient: clinical assessment and management. *The Lancet Neurology*. 2015;14(7):720-732.
53. de Seze M, Ruffion A, Denys P, et al. The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the literature and proposal of management guidelines. *Mult Scler*. 2007;13(7):915-928.
54. Abrams P CL, Khoury S, Wein A. *Incontinence 5th International consultation on incontinence*. Publishers HPL, editor2013.
55. Ghezzi A, Carone R, Del Popolo G, et al. Recommendations for the management of urinary disorders in multiple sclerosis: a consensus of the Italian Multiple Sclerosis Study Group. *Neurol Sci*. 2011;32(6):1223-1231.
56. Bosch JL, Cardozo L, Hashim H, et al. Constructing trials to show whether urodynamic studies are necessary in lower urinary tract dysfunction. *Neurourology and urodynamics*. 2011;30(5):735-740.
57. Scarpero H. Urodynamics in the evaluation of female LUTS: when are they helpful and how do we use them? *Urol Clin North Am*. 2014;41(3):429-438, viii-ix.

## **1. Escopo e finalidade da Diretriz**

A elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Bexiga Neurogênia iniciou-se com a reunião presencial para delimitação do escopo. O objetivo da reunião foi definir as abordagens desse novo PCDT.

Essa reunião presencial contou com a presença de oito membros do Grupo Elaborador, sendo 5 especialistas e 3 metodologistas, e um representante do Comitê Gestor.

Inicialmente, a macroestrutura do PCDT foi estabelecida com base na Portaria N° 375, de 10 de novembro de 2009 <sup>58</sup>, que define o roteiro para elaboração dos PCDTs, definindo-se as seções do documento.

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

Os médicos especialistas do tema do presente PCDT foram orientados a elencar questões de pesquisa, estruturadas de acordo com o acrônimo PICO, para cada nova tecnologia não incorporada no Sistema Único de Saúde ou em casos de quaisquer incertezas clínicas. Não houve restrição do número de questões de pesquisa a serem elencadas pelos especialistas durante a condução dessa dinâmica.

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

## **2. Equipe de elaboração e partes interessadas**

### **Colaboração externa**

Além dos representantes do Ministério da Saúde do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde (DGITIS/MS), participaram do desenvolvimento deste protocolo metodologistas do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC), colaboradores e especialistas no tema

Todos os presentes do Grupo Elaborador preencheram o formulário de Declaração de Conflitos de Interesse, que foi enviado ao Ministério da Saúde, como parte dos resultados.

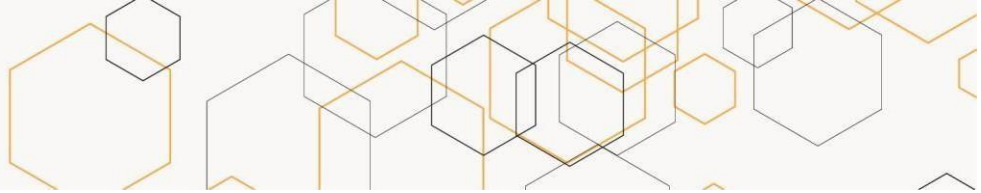
### [Avaliação da Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e](#)

#### [Diretrizes Terapêuticas](#)

No dia 10 de março de 2020, o PCDT da Bexiga Neurogênica em Adultos foi submetido à Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em sua 78ª Reunião. Foi realizada apresentação do PCDT, seguida de considerações dos participantes. Foi indicado que este PCDT apresenta demandas de avaliação de tecnologias, as quais não foram incorporadas pela Conitec. O texto do PCDT foi avaliado com sugestão de modificações: correção do critério de inclusão, incluindo idade igual ou superior à 18 anos, além de adequações gramaticais e de formatação.

#### [Consulta pública](#)

Ainda não realizada.



### 3. Busca da evidência e recomendações

Ao final da Reunião de Escopo, oito questões de pesquisa (Quadro A) foram definidas para o presente PCDT, seguindo a estruturação através do acrônimo PICO (Figura A).

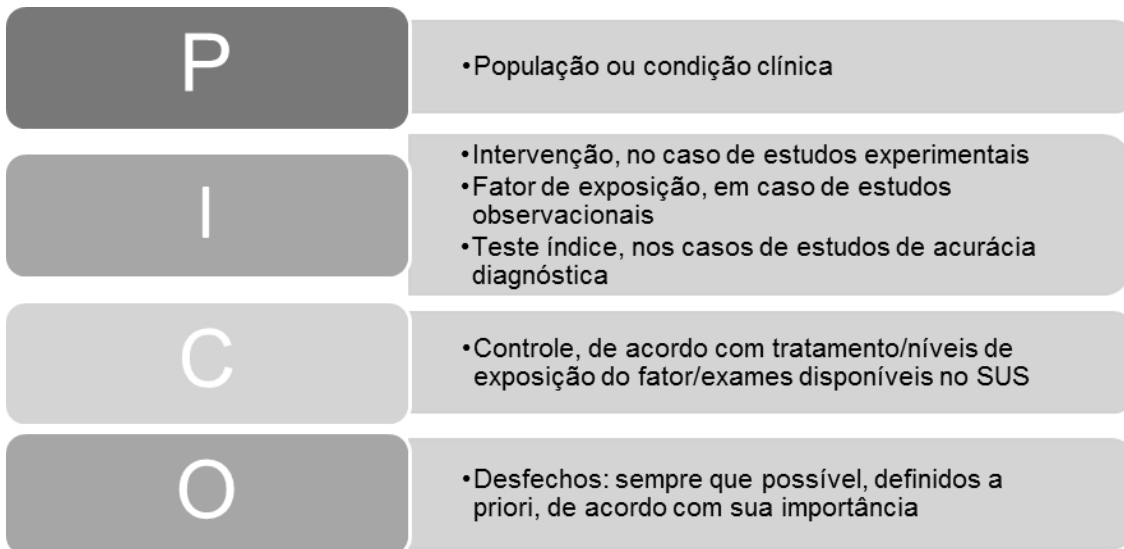


Figura A– Definição da questão de pesquisa estruturada de acordo com o acrônimo PICO.

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

Número	Descrição	Seção
1	Qual a eficácia e segurança dos medicamentos oxibutinina, tolterodina, solifenacina, darifenacina em pacientes com bexiga neurogênica?	Tratamento
2	Qual a eficácia e segurança da toxina botulínica (onabotulinumtoxin A - Botox®) em pacientes com bexiga neurogênica?	Tratamento
3	Qual a eficácia e segurança do tratamento cirúrgico por sling em pacientes com bexiga neurogênica?	Tratamento
4	Qual a eficácia e segurança do esfíncter artificial em pacientes com bexiga neurogênica?	Tratamento
5	Há evidências científicas que corroborem com o uso de cateter hidrofílico em pacientes adultos com bexiga neurogênica?	Tratamento
6	Qual a eficácia e a segurança da mirabegrona no tratamento da incontinência urinária de origem neurogênica?	Tratamento
7	Qual a eficácia e a segurança da esfínterectomia para o tratamento do esvaziamento vesical incompleto em pacientes com bexiga neurogênica?	Tratamento

Número	Descrição	Seção
8	Qual a eficácia e segurança do baclofeno na redução da espasticidade muscular em indivíduos com bexiga neurogênica?	Tratamento

Após a avaliação das perguntas pelo Comitê gestor do PCDT de bexiga neurogênica, de forma a viabilizar a elaboração do documento, foram priorizadas duas perguntas estruturadas relativas à análise de tecnologias medicamentosas. Ademais, conforme as indicações das terapias avaliadas e prevalência da condição na população, o escopo deste PCDT abrange apenas a população maior de 18 anos.

Assim, as tecnologias alvo de avaliação na Conitec foram os antimuscarínicos e a mirabegrone para o controle da bexiga neurogênica, sendo ambas não recomendadas para incorporação para tratamento da disfunção de armazenamento em pacientes com bexiga neurogênica, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, devido à ausência de benefício clínico significativo e à baixa qualidade metodológica dos estudos avaliados, além do aspecto financeiro, conforme Portaria nº 9, publicada no Diário Oficial da União nº 49, seção 1, páginas 187 e 188, em 12 de março de 2020 <sup>34,35</sup>.

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

Coube aos metodologistas do Grupo Elaborador atuarem na elaboração das estratégias e busca nas bases de dados MEDLINE via Pubmed e Embase, para cada questão de pesquisa definida na PCDT. As bases de dados Epistemonikos e Google acadêmico também foram utilizadas para validar os achados das buscas nas bases primárias de dados.

O fluxo de seleção dos artigos foi descritivo, por questão de pesquisa. A seleção das evidências foi realizada por um metodologista e respeitou o conceito da hierarquia das evidências. Dessa

forma, na etapa de triagem das referências por meio da leitura do título e resumo, os estudos que potencialmente preenchessem os critérios PICO foram mantidos, independentemente do delineamento do estudo. Havendo ensaios clínicos randomizados, preconizou-se a utilização de revisões sistemáticas com meta-análise. Havendo mais de uma revisão sistemática com meta-análise, a mais completa, atual e com menor risco de viés foi selecionada. Se a sobreposição dos estudos nas revisões sistemáticas com meta-análise era pequena, mais de uma revisão sistemática com meta-análise foi considerada. Quando a revisão sistemática não tinha meta-análise, preferiu-se considerar os estudos originais, por serem mais completos em relação às descrições das variáveis clínico-demográficas e desfechos de eficácia/segurança. Adicionalmente, checkou-se a identificação de ensaios clínicos randomizados adicionais, para complementar o corpo das evidências, que poderiam não ter sido incluídos nas revisões sistemáticas com meta-análises selecionadas por conta de limitações na estratégia de busca da revisão ou por terem sido publicados após a data de publicação da revisão sistemática considerada.

Na ausência de ensaios clínicos randomizados, priorizou-se os estudos comparativos não randomizados e, por fim, as séries de casos. Quando apenas séries de casos foram identificadas e estavam presentes em número significativo, definiu-se um tamanho de amostra mínimo para a inclusão. Mesmo quando ensaios clínicos randomizados eram identificados, mas séries de casos de amostras significantes também fossem encontradas, essas também eram incluídas, principalmente para compor o perfil de segurança da tecnologia. Quando, durante o processo de triagem, era percebida a escassez de evidências, estudos similares, que atuassem como provedores de evidência indireta para a questão de pesquisa, também foram mantidos, para posterior discussão para definir a inclusão ou não ao corpo da evidência. Os estudos excluídos tiveram suas razões de exclusão relatadas, mas não referenciadas, por conta da extensão do documento. Entretanto, suas respectivas cópias em formato pdf, correspondentes ao quantitativo descrito no fluxo de seleção, foram enviadas ao Ministério da Saúde como parte dos resultados do PCDT. O detalhamento desse processo de seleção é descrito por questão de pesquisa correspondente, ao longo do Anexo.

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



da questão. As características dos estudos também foram extraídas, bem como os desfechos de importância definidos na questão de pesquisa.

O risco de viés dos estudos foi avaliado de acordo com o delineamento de pesquisa e ferramenta específica. Apenas a conclusão desta avaliação foi reportada. Se o estudo apresentasse baixo risco de viés, significaria que não havia nenhum comprometimento do domínio avaliado pela respectiva ferramenta. Se o estudo apresentasse alto risco de viés, os domínios da ferramenta que estavam comprometidos eram explicitados. Desta forma, o risco de viés de revisões sistemáticas foi avaliado pela ferramenta *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2* (AMSTAR-2)<sup>59</sup>, os ensaios clínicos randomizados pela ferramenta de risco de viés da Cochrane<sup>60</sup>, os estudos observacionais pela ferramenta Newcastle-Ottawa<sup>61</sup> e os estudos de acurácia diagnóstica pelo *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2* (QUADAS-2)<sup>62</sup>. Séries de casos que respondiam à questão de pesquisa com o objetivo de se estimar eficácia foram definidas a priori como alto risco de viés.

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

A qualidade das evidências e a força da recomendação foram julgadas de acordo com os critérios GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*)<sup>63</sup>, de forma qualitativa, durante a reunião de consenso das recomendações. Os metodologistas mediarão as discussões apresentando cada um dos critérios GRADE para os dois objetivos do sistema GRADE, e as conclusões do painel de especialistas foram apresentadas ao final do parágrafo do texto correspondente à recomendação.

## **A) Questões de Pesquisa**

**Questão de Pesquisa 1:** Qual a eficácia e segurança dos medicamentos oxibutinina, tolterodina, solifenacina, darifenacina em pacientes com bexiga neurogênica?

**A seguir, são apresentados os resultados da busca de evidências, porém esses constituem Relatório de avaliação na CONITEC, sendo possível sua consulta através do link:**

[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio\\_Antimuscarinicos\\_Bexiga\\_Neurogenica\\_508\\_2\\_020\\_FINAL.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_Antimuscarinicos_Bexiga_Neurogenica_508_2_020_FINAL.pdf).

## 1) Estratégias de busca

### **MEDLINE via Pubmed:**

("Urinary Bladder, Neurogenic"[Mesh] OR Neurogenic Urinary Bladder OR Neurogenic Bladder) AND (((("oxybutynin" [Supplementary Concept] OR oxybutynin)) OR ("Tolterodine Tartrate"[Mesh] OR Tolterodine)) OR ("Solifenacin Succinate"[Mesh] OR Solifenacin)) OR ("darifenacin"[Supplementary Concept] OR darifenacin))

Data de acesso: 27/10/2017

Total: 254 referências

### **EMBASE:**

('neurogenic bladder'/exp OR 'neurogenic bladder' OR 'neurogenic urinary bladder') AND (('oxybutynin'/exp OR 'oxybutynin' OR 'tolterodine'/exp OR 'tolterodine' OR 'solifenacin'/exp OR 'solifenacin' OR 'darifenacin'/exp OR 'darifenacin') AND [embase]/lim)

Data de acesso: 27/10/2017

Total: 574 referências

## 2) Seleção das evidências

Somente foram considerados elegíveis estudos clínicos randomizados e revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados, que comparassem os antimuscarínicos tolterodina, solifenacina, oxibutinina e darifenacina com placebo, entre si ou com outros antimuscarínicos.

Foram recuperadas 828 referências através das estratégias de busca (254 Medline e 574 Embase). Foram retiradas 133 duplicatas. Após a retirada das duplicatas 625 referências foram avaliadas por meio da leitura de títulos e resumos. Foram excluídas 590 referências, restando 35 referências para a leitura completa. Após a leitura completa 28 estudos foram excluídos: duas revisões sistemáticas sem meta-análise; uma revisão sistemática com meta-análise, porém com análise quantitativa incompleta e a maioria das meta-análises com apenas um estudo; dois estudos clínicos realizados em pacientes com bexiga hiperativa não neurogênica e 23 estudos observacionais. Dessa forma, foram incluídos sete clínicos randomizados<sup>64-70</sup>, recuperados pela busca acima, e mais dois estudos clínicos randomizados recuperados por busca manual<sup>71,72</sup>, totalizando 9 referências.



### 3) Descrição dos estudos e seus resultados

As Tabela A-D exibem, respectivamente as características dos estudos incluídos; os dados basais dos participantes dos estudos incluídos e os principais desfechos de eficácia e segurança., para estudos que compararam a oxibutinina aos antimuscarínicos e placebo. As Tabelas E-H representam os resultados, porém para estudos que compararam a tolterodina à oxibutinina ou placebo.



**TABELA A– CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS QUE AVALIARAM A OXIBUTININA EM MONOTERAPIA OU COMBINADA COM OUTROS ANTIMUSCARÍNICOS OU PLACEBO.**

Autor, ano	Desenho do estudo	População e objetivo	Oxibutinina	Comparador	Risco de viés
Schröder et al. 2016 <sup>64</sup>	ECR	35 participantes (18-70 anos), com bexiga neurogênica, com pelo menos 6 semanas de cateterização intermitente. Objetivo: avaliar a eficácia e segurança de duas formulações contendo oxibutinina	oxibutinina intravesical 10 ml (0,1%) três vezes ao dia por 28 dias (30 mg oxibutinina/dia)	Oxibutinina oral 5 mg três vezes ao dia por 28 dias (15 mg oxibutinina/dia)	Baixo
Amarencio et al. 2015 <sup>65</sup>	ECR	189 participantes adultos (18-65 anos) com hiperatividade detrusora neurogênica causada por esclerose múltipla ou danos na coluna vertebral. Comparar solifenacina a placebo e oxibutinina para avaliar eficácia e segurança	Oxibutinina oral 15 mg 3x/dia <b>(OXI)</b>  placebo	Solifenacina 5 e 10 mg <b>(SOLI)</b>	Incerto (A análise dos desfechos de eficácia não levou em consideração as perdas de seguimento; apesar de ter o grupo ativo com a oxibutinina, não foram apresentados resultados comparativos com a solifenacina para alguns desfechos - provável relato seletivo)
Nardulli et al. 2012 <sup>66</sup>	ECR	Participantes adultos (18-53 anos) com hiperatividade detrusora devido a dano na coluna vertebral suprasacral. Objetivo: Avaliar a segurança e eficácia da combinação de agentes antimuscarínicos	Oxibutinina 5 mg oral 3x/dia + cloridrato de trospium 20 mg 4x/dia <b>(OXI/TRO)</b>	Oxibutinina 5 mg oral 3x/dia + solifenacina 10 mg 1x/dia <b>(OXI/SOLI)</b>	Alto (Amostra muito pequena; Não descreve procedimentos de randomização, cegamento e sigilo de alocação).

Autor, ano	Desenho do estudo	População e objetivo	Oxibutinina	Comparador	Risco de viés
Fader et al. 2007 <sup>67</sup>	ECR (crossover)	Participantes adultos com hiperatividade detrusora devido à esclerose múltipla. Objetivo: Comparar atropina vs. oxibutinina em termos de eficácia e perfil de segurança	Oxibutinina 5mg (como prescrito) + placebo de atropina (dummy) <b>(OXI)</b>	Atropina 6mg/injeção, 4x/dia + placebo de oxibutinina <b>(ATROPINA)</b>	Alto (As doses de oxibutinina foram utilizadas conforme prescrição, portanto não há um padrão; não foram computadas as perdas; e a população analisada foi muito menor do que aquela necessária (cálculo amostral); apesar de falr da randomização em bloco, não mostra tabela basal entre grupos)
Stöher et al. 2007 <sup>68</sup>	ECR	Pacientes adultos (≥18 anos), com hiperatividade detrusora neurogênica. Objetivo: Avaliar a eficácia e a tolerabilidade da propiverina em relação à oxibutinina	Oxibutinina 5mg 3x/dia <b>(OXI)</b>	Propiverina 15 mg 3x/dia <b>(PROP)</b>	Incerto (Definição incorreta de intenção de tratar - o estudo não análise todos aqueles randomizados)
Madersbacker et al. 1995 <sup>71</sup>	ECR	Pacientes adultos com hiperreflexia do detrusor devido a dano na coluna vertebral. Objetivo: Comparar, em termos de eficácia e tolerância, trospium e oxibutinina	Oxibutinina 5mg 3x/dia <b>(OXI)</b>	Cloridrato de trospium 20 mg 2x/dia + placebo	Alto (Não descreve metodologias para a randomização, sigilo de alocação e cegamento; análise não foi por intenção de tratar)
Gajewski et al. 1986 <sup>69</sup>	ECR	Pacientes com esclerose múltipla e hiperreflexia do detrusor. Objetivo: Avaliar a eficácia e a segurança da oxibutinina e da propantelina	Oxibutinina 5mg 3x/dia <b>(OXI)</b>	Propantelina 15 mg 3x/dia <b>(PROP)</b>	Alto (Não descreve metodologias para a randomização, sigilo de alocação e cegamento; análise não foi por intenção de tratar)

ECR: Ensaio clínico randomizado.


**TABELA B– CARACTERÍSTICAS BASAIS DOS PARTICIPANTES.**

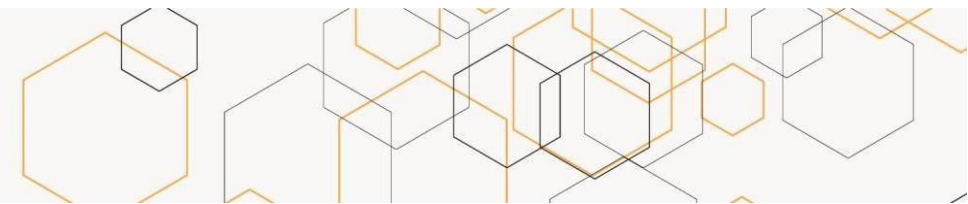
Autor, ano	N intervenção	N comparador	Idade intervenção, mediana (IQR ou variação) anos	Idade comparador, mediana (IQR) anos	Sexo masc., n (%) intervenção	Sexo masc., n (%) comparador	Seguimento (DP), dias
Schröder et al. 2016 <sup>64</sup>	18	17	38,5	35	14 (77,8)	12 (70,6)	4 semanas
Amarenco et al. 2015 <sup>65</sup>	OXI 15mg: 47 Placebo: 43	SOLI 5mg: 48 SOLI 10 mg: 51	OXI 15mg: 44,0 (22–66) Placebo: 41,0 (20–61)	SOLI 5mg: 45,5 (19–65) SOLI 10 mg: 46,0 (22–65)	OXI 15mg: 19 (40,4) Placebo: 23 (53,5)	SOLI 5mg: 27 (56,3) SOLI 10 mg: 26 (51,0)	4 semanas
Nardulli et al. 2012 <sup>66</sup>	6	6	Média: 34,6	Média: 42	4 (66,7)	3 (50,0)	4 semanas
Fader et al. 2007 <sup>67</sup>		57	Média (variação): 51 (31-72)		6 (10,5)		4 semanas
Stöher et al. 2007 <sup>68</sup>	61	70	Média (DP): 37,7 (15,1)	Média (DP): 38,8 (13,9)	45 (73,8)	54 (77,1)	4 semanas
Madersbacker et al. 1995 <sup>71</sup>	43	52	Média (variação): 31,3 (18-54)	Média (variação): 32,8 (16-56)	19 (44)	28 (54)	2 semanas
Gajewski et al. 1986 <sup>69</sup>	19	15	NR	NR	4 (21,0)	4 (26,7)	6 a 8 semanas

OXI: oxibutinina; SOLI: solifenacina; DP: desvio padrão; NR: não reportado; IQR: intervalo interquartil.

**TABELA C– PRINCIPAIS RESULTADOS URODINÂMICOS PARA OXIBUTININA VERSUS DEMAIS ANTIMUSCARÍNICOS E PLACEBO.**

Autor, ano	Grupos (N)	Capacidade máxima da Bexiga, mL (DP)	Valor p	Nº episódios de incontinência diária, média (DP)	Valor p	Nº cateterizações diárias, média (DP)	Valor p	IQOL, média (DP),	Valor p	Escore PPBC, média (DP)	Valor p
Schröder et al. 2016* <sup>64</sup>	Oxibutinina intravesical	Basal: 359,1 (168,1) 28 dias: 116,6 (27,5), p = 0,002 vs. basal	0,009 entre grupos	Basal: 1,70 (2,00) 28 dias: -1,18 (0,28), p = 0,002	0,548 entre grupos	Basal: 5,57 (1,33) 28 dias: +0,12	0,569 entre	Basal: 58,2 (26,0)	0,730 entre grupos	NR	NR

Autor, ano	Grupos (N)	Capacidade máxima da Bexiga, mL (DP)	Valor p	Nº episódios de incontinência diária, média (DP)	Valor p	Nº cateterizações diárias, média (DP)	Valor p	IQOL, média (DP),	Valor p	Escore PPBC, média (DP)	Valor p
Amarencio et al. 2015 <sup>65</sup>	Oxibutinina oral	Basal: 399,5 (144,3) 28 dias: 18,1 (27,5), p = 0,514 vs. basal		Basal: 2,08 (2,43) 28 dias: -0,94 (0,28), p = 0,002		(0,19), p = 0,5368 Basal: 4,92 (1,42) 28 dias: -0,04 (0,19), p = 0,8425	grupos	28 dias: 59,9 (29,2) Basal: 58,2 (24,3) 28 dias: 61,9 (23,7)		NR	NR
	SOLI 5mg	Basal: 222,9 (115,4) 4 sem: 300,7 (149,7) Δ 4sem-basal: 77,8 (115,4)	p<0,01 vs. placebo e OXI (favorece OXI)	Basal: 2,12 (1,88) 4 sem: 0,80 (1,24) Δ 4sem-basal: -1,33 (1,50)	p<0,05 vs. placebo	Basal: 5,37 (2,92) 4 sem: 5,04 (2,16) Δ 4sem-basal: -0,33 (1,45)	NR	Basal: 51,04 (20,76) 4 sem: 59,17 (23,24) Δ 4sem-basal: 8,13 (15,05)	NR	Basal: 4,2 (0,98) 4 sem: 3,8 (1,22) Δ 4sem-basal: -0,4 (1,04)	NR
	SOLI 10 mg	Basal: 225,1 (107,5) 4 sem: 359,3 (152,3) Δ 4sem-basal: 134,2 (124,7)	p<0,001 vs. placebo	Basal: 2,47 (3,09) 4 sem: 1,88 (3,51) Δ 4sem-basal: -0,57 (2,29)	p<0,01 vs. OXI (favorece OXI)	Basal: 5,68 (3,64) 4 sem: 4,93 (2,80) Δ 4sem-basal: -0,76 (2,01)	NR	Basal: 44,73 (23,30) 4 sem: 54,21 (25,16) Δ 4sem-basal: 9,48 (17,69)	NR	Basal: 4,5 (1,05) 4 sem: 3,9 (1,28) Δ 4sem-basal: -0,6 (1,04)	NR
	OXI 15 mg	Basal: 214,7 (102,7) 4 sem: 380,1 (169,3) Δ 4sem-basal: 165,4 (145,6)	p<0,001 vs. placebo	Basal: 4,22 (4,42) 4 sem: 1,52 (2,97) Δ 4sem-basal: -2,71 (2,84)	p<0,001 vs. placebo	Basal: 5,06 (2,99) 4 sem: 4,73 (2,20) Δ 4sem-basal: -0,31 (1,95)	NR	Basal: 52,33 (22,35) 4 sem: 57,96 (24,13) Δ 4sem-basal: 5,63 (17,34)	NR	Basal: 4,2 (1,16) 4 sem: 3,7 (1,31) Δ 4sem-basal: -0,5 (1,02)	NR



Autor, ano	Grupos (N)	Capacidade máxima da Bexiga, mL (DP)	Valor p	Nº episódios de incontinência diária, média (DP)	Valor p	Nº cateterizações diárias, média (DP)	Valor p	IQOL, média (DP),	Valor p	Escore PPBC, média (DP)	Valor p
Nardulli et al. 2012 <sup>66</sup>	Placebo	Basal: 226,9 (108,1) 4 sem: 232,4 (101,9) Δ 4sem-basal: 5,4 (120,3)	NA	Basal: 2,62 (2,80) 4 sem: 2,22 (2,83) Δ 4sem-basal: -0,30 (1,20)	NA	Basal: 5,45 (3,26) 4 sem: 5,03 (3,24) Δ 4sem-basal: -0,21 (0,84)	NA	Basal: 44,63 (21,83) 4 sem: 48,49 (22,26) Δ 4sem-basal: 3,86 (13,26)	NA	Basal: 4,2 (1,19) 4 sem: 4,2 (1,17) Δ 4sem-basal: -0,1 (0,92)	NA
	(OXI/TRO)	Basal: 220 (57,65) 4 sem: 395 (88,37)	p = 0,028 para 4 sem vs. basal.	Basal: 5,33 (1,03) 4 sem: 0,83±0,753	p = 0,027 para 4 sem vs. basal.	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	(OXI/SOLI)	Basal: 232,33 (60,85) 4 sem: 374,83 (63,78)	p = 0,028 para 4 sem vs. basal.	Basal: 4,50 (1,05) 4 sem: 1 (1,55)	p = 0,027 para 4 sem vs. basal.	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	OXI/TRO vs. OXI/SOLI	NR	p = 0,818 (basal) p = 0,937 (4 sem)	NR	p = 0,240 (basal) p = 0,818 (4 sem)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Fader et al. 2007 <sup>67</sup>	Atropina	Basal: 221,9 (106,9) Δ 4 sem-basal: 79,6 (89,6)	NS entre grupos	Basal: 1,7 (2.1) Δ 4 sem-basal: -0,9 (1,7)	NS entre grupos	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	Oxibutinina	Basal: 221,9 (106,9) Δ 4 sem-basal: 55,5 (67,2)	NS entre grupos	Basal: 1,7 (2.1) Δ 4 sem-basal: -0,9 (1,6)	NS entre grupos	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Stöher et al. 2007 <sup>68</sup>	PROP	Basal: 198 (110) 4 sem: 309 (166)	p = 0,011 para não inferioridade da	Basal: 3,9 (4,5) 4 sem: 2,3 (4,6) Δ 4sem-basal: -1,6 (2,3)	p<0,05 para 4 sem - basal	NR	NR	NR	NR	NR	NR



Autor, ano	Grupos (N)	Capacidade máxima da Bexiga, mL (DP)	Valor p	Nº episódios de incontinência diária, média (DP)	Valor p	Nº cateterizações diárias, média (DP)	Valor p	IQOL, média (DP),	Valor p	Escore PPBC, média (DP)	Valor p
			PROP P = 0,36 para PROP vs. OXI		p = 0,54 vs. OXI						
	OXI	Basal: 164 (64) 4 sem: 298 (125)		Basal: 3,3 (3,4) 4 sem: 2,0 (3,2) Δ 4sem-basal: - 1,3 (2,0)	p<0,05 para 4 sem - basal	NR	NR	NR	NR	NR	NR
<b>Madersba cker et al. 1995</b> <sup>71</sup>	OXI	Basal: 187,8 2 sem: 350,9 Δ 2 sem vs. basal: 163,0	NS entre grupos	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	TROSPIUM	Basal: 215,2 2 sem: 311,9 Δ 2 sem vs. basal: 96,6		NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
<b>Gajewski et al. 1986</b> <sup>69</sup>	OXI	Basal: 138,3 (64,0) final: 282,5 (117,9)	p<0,05 fim vs. basal p = NS OXI vs. PROP	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	PROP	Basal: 163,3 (77,6) final: 282,5 (117,9)	p = NS fim vs. basal	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

\* somente foram relatados os desfechos para o período controlado de 28 dias; a fase de extensão não foi relatada; OXI: oxibutinina; SOLI: solifenacina; TRO: trospium; SOLI: solifenacina; NR: Não relatado; NS: Não significativa estatisticamente; Δ: diferença entre períodos; DP: Desvio padrão; IQOL: *IncontinenceQualityof Life*; PPBC: *Patientperceptionofbladdercondition*.

**TABELA D– PRINCIPAIS EVENTOS ADVERSOS RELATADOS PELOS ESTUDOS QUE AVALIARAM A OXIBUTININA VERSUS PLACEBO OU ANTIMUSCARÍNICOS**

EventoAdverso	Autor, ano																
	Schröder et al. 2016 <sup>64</sup>		Amarengo et al. 2017 <sup>65</sup>				Nardulli et al. 2012 <sup>66</sup>		Fader et al. 2007 <sup>67</sup>		Stöher et al. 2007 <sup>68</sup>			Madersbacker et al. 1995 <sup>71</sup>		Gajewski et al. 1986 <sup>69</sup>	
	OXI intraves. (18)	OXI oral (17)	Placebo	SOLI 5mg	SOLI 10mg	OXI 15mg	OXI/TRO	OXI/SOLI	Atropina	OXI	PROP	OXI	Valor p	OXI	TROSP	OXI	PROP
Qualquer EARD, n (%)	NR	NR	10 (23.3)	6 (12.5)	16 (31.4)	16 (34.0)	NR	NR	NR	NR	109	98	NR	NR	NR	13 (68)	8 (53)
EARD sério, n (%)	NR	NR	1 (2.3)	0	1 (2.0)	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	4 (22)	4 (27)
Morte, n (%)	NR	NR	0	0	0	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Boca seca, n (%)	6 (33,3)	14 (82)	1 (2,3)	2 (4,2)	4 (7,8)	8 (17,0)	4 (66,7)	6 (100,0)	11	39	33	41	0,02	22 (56)	26 (54)	NR	NR
Constipação, n (%)	4 (22,2)	6 (35,3)	0	2 (4,2)	3 (5,9)	2 (4,3)	5 (83,3)	6 (100,0)	NR	NR	12	9	NR	NR	NR	NR	NR
Diarreia, n (%)	NR	NR	1 (2.3)	0	1 (2.0)	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Tontura, n (%)	1 (5,0)	4 (23,5)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	6	4	NR	NR	NR	NR	NR
Cefaleia, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	2	4	NR	NR	NR	NR	NR
Retençãourináriaaguda, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	14	17	NR	NR	NR	NR	NR
Olhoseco, n (%)	1 (5,0)	6 (35,3)	0	0	1 (2,0)	1 (2,1)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Fadiga, n (%)	1 (5,0)	6 (35,3)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	11	9	NR	NR	NR	NR	NR
Dist. Atenção, n (%)	1 (5,0)	3 (18,0)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Sonolência, n(%)	1 (5,0)	3 (18,0)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR





EventoAdverso	Autor, ano																
	Schröder et al. 2016 <sup>64</sup>		Amarencio et al. 2017 <sup>65</sup>				Nardulli et al. 2012 <sup>66</sup>		Fader et al. 2007 <sup>67</sup>		Stöher et al. 2007 <sup>68</sup>			Madersbacker et al. 1995 <sup>71</sup>		Gajewski et al. 1986 <sup>69</sup>	
	OXI intraves. (18)	OXI oral (17)	Placebo	SOLI 5mg	SOLI 10mg	OXI 15mg	OXI/TRO	OXI/SOLI	Atropina	OXI	PROP	OXI	Valor p	OXI	TROSP	OXI	PROP
Pioravisão, n (%)	0	3 (18,0)	0	1 (2.1)	4 (7.8)	3 (6.4)	0	0	NR	NR	14	6	NR	NR	NR	NR	
Midríase, n (%)	0	3 (18,0)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
Dim. Lacrimação, n (%)	0	3 (18,0)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
Palpitação, n (%)	0	2 (12,0)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
Taquicardia, n (%)	0	2 (12,0)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
Fotofobia, n (%)	0	2 (12,0)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
Náusea, n (%)	0	2 (12,0)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	4	2	NR	NR	NR	NR	
Agitação, n (%)	0	2 (12,0)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
Rash, n (%)	0	1 (6,0)	2 (4.7)	0	0	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
Pele seca, n (%)	0	2 (12,0)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
Outros, n (%)	0	10 (60)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	13	6	NR	NR	NR	NR	

OXI: oxibutinina; SOLI: solifenacina; OXI: oxibutinina; TRO: trospium; EARD: Evento adverso relacionada a droga; NR: Não relatado.



**TABELA E– PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS PARA A COMPARAÇÃO ENTRE TOLTERODINA E OXIBUTININA OU PLACEBO.**

Autor, ano	Desenho do estudo	População e objetivo	Intervenção	Comparador	Risco de viés
<b>Ethans et al. 2004</b> <sup>70</sup>	ECR	Pacientes adultos com hiperatividade detrusora devido a esclerose múltipla ou danos na coluna vertebral e que usavam cateterização intermitente. Objetivo: Comparar a tolterodina vs. placebo e oxibutinina em termos de segurança e resultados urodinâmicos	Tolterodina 2mg 2x/dia( <b>TOL</b> )  Tolterodina ( <i>self-selected dose - média 8,4 mg/dia</i> ) <b>open label (TOL SSD)</b>	Placebo 2x/dia  Oxibutinina ( <i>self-selected dose - média 12,5 mg/dia</i> ) <b>open label (OXI SSD)</b>	Alto (Não descreve metodologias para a randomização, sigilo de alocação e cegamento; comparação ativo (oxibutinina) não foi cega; amostra muito pequena; não mostra resultados basais das medidas de eficácia)
<b>Van Kerrebroeck et al. 1998</b> <sup>72</sup>	ECR	Pacientes adultos com sintomas de urgência urinária e aumento da frequência urinária, todos com evidência de doença ou dano neurológico. Objetivo: avaliar a eficácia e a segurança da Tolterodina vs. placebo.	Tolterodina 0,5, 1, 2 e 4 mg 2x/dia ( <b>TOL</b> )	Placebo	Alto (Não descreve metodologias para a randomização, sigilo de alocação e cegamento; análise não foi por intenção de tratar)

ECR: ensaio clínico randomizado.



**TABELA F– CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES DOS ESTUDOS INCLUÍDOS PARA A COMPARAÇÃO ENTRE TOLTERODINA E OXIBUTININA OU PLACEBO.**

Autor, ano	N intervenção	N comparador	Idade intervenção, mediana (IQR ou variação) anos	Idade comparador, mediana (IQR) anos	Sexo masc., n (%) intervenção	Sexo masc., n (%) comparador	Seguimento (DP), dias
<b>Ethans et al. 2004</b> <sup>70</sup>	10		Média (variação): 40,5 (21-63)		9 (90)		4 semanas
<b>Van Kerrebroeck et al. 1998</b> <sup>72</sup>	TOL 0,5 mg: 20 TOL 1 mg: 16 TOL 2 mg: 18 TOL 4 mg: 17	Placebo: 19	Média (DP): TOL 0,5 mg: 39 (13) TOL 1 mg: 42 (15) TOL 2 mg: 40 (14) TOL 4 mg: 43 (14)	Média (DP): placebo: 46 (15)	TOL 0,5 mg: 15 TOL 1 mg: 2 TOL 2 mg: 8 TOL 4 mg: 11	Placebo: 12	2 semanas

TOL: tolterodina; IQR: Intervalo interquartil; DP: Desvio padrão.

**TABELA G– PRINCIPAIS RESULTADOS URODINÂMICOS PARA OS PARTICIPANTES DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.**

Autor, ano	Grupos (N)	Capacidade máxima da Bexiga, mL (DP)	Valor p	Nº episódios de incontinência diária, média (DP)	Valor p	Nº cateterizações diárias, média (DP)	Valor p	
<b>Ethans et al.</b>	TOL 2mg	4 sem: 322 (49 - 573)	NS (entre grupos)	4 sem: 1 (0,1 - 3,5)	p<0,005 (entre grupos)	NR	NR	
	Placebo	4 sem: 244 (45 - 425)		4 sem: 2,8 (0 - 3,6)		NR		NR
<b>2004<sup>70</sup></b>	TOL SSD	4 sem: 454 (150-850)	NS (entre grupos)	4 sem: 0,6 (0-1,7)	NS (entre grupos)	NR	NR	
	OXI SSD	4 sem: 562 (144- 850)		4 sem: 0,5 (0-1,3)		NR		NR
	Placebo	Basal: 189 (86) Δ 2 sem vs. basal: 43 (92)		p = 0,009 para efeito dose resposta da TOL		Basal: 4,9 (3,8) Δ 2 sem vs. basal: -1,9 (2,2)		NS
<b>Van Kerrebroeck et al. 1998<sup>72</sup></b>	TOL 0,5 mg	Basal: 177 (116) Δ 2 sem vs. basal: 34 (116)		Basal: 4,0 (4,2) Δ 2 sem vs. basal: -1,1 (2,9)		Basal: 9,0 (4,6) Δ 2 sem vs. basal: 0,2 (1.1)		
	TOL 1,0 mg	Basal: 181 (110) Δ 2 sem vs. basal: 82 (141)		Basal: 5,4 (4,3) Δ 2 sem vs. basal: -1,2 (3,9)		Basal: 8,6 (2,7) (2,1)		
	TOL 2,0 mg	Basal: 159 (109) Δ 2 sem vs. basal: 62 (160)		Basal: 6,5 (5,3) Δ 2 sem vs. basal: -2,4 (3,5)		Basal: 8,3 (3,4) (1,8)		
	TOL 4,0 mg	Basal: 173 (100) Δ 2 sem vs. basal: 154 (98)		Basal: 3,5 (3,1) Δ 2 sem vs. basal: -1,5 (1,7)		Basal: 7,7 (3,3) (2,2)		

TOL: Tolterodina; OXI: oxibutinina; DP: Desvio padrão; NR: Não relatado; NS: Não significante estatisticamente.

**TABELA H– RESULTADOS DE SEGURANÇA PARA ESTUDOS QUE RELATARAM A COMPARAÇÃO ENTRE TOLTERODINA E OXBUTININA OU PLACEBO.**

EventoAdverso	Autor, ano										
	Ethans et al. 2004 <sup>70</sup>						Van Kerrebroeck et al. 1998 <sup>72</sup>				
	TOL 2mg	Placebo	Valor p (TOL vs. placebo)	TOL SSD	OXI SSD	Valor p (TOL vs. OXI)	Placebo	TOL 0,5	TOL 1,0	TOL 2,0	TOL 4,0
Qualquer EARD, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	9	5	2	12	11
Boca seca, n (%)	1,7 (0-6,7)	0,7 (0-2,4)	NS	2,6 (0-8,8)	4,4 (0,3-6,6)	p<0,05	1	0	0	3	3
Pioravisão, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1	0	0	0	2
Náusea, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0	1	0	0	1
Outros, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	6	4	2	8	2

TOL: Tolterodina; OXI: oxibutinina; NR: Não relatado.

**Questão de pesquisa 6:** Qual a eficácia e a segurança da mirabegrona no tratamento da incontinência urinária de origem neurogênica?

A seguir, são apresentados os resultados da busca de evidências, porém esses constituem Relatório de avaliação na CONITEC, sendo possível sua consulta através do link: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio\\_mirabegrona\\_bexiga\\_neurogenica\\_509\\_2020\\_FINAL.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_mirabegrona_bexiga_neurogenica_509_2020_FINAL.pdf)

## 1) Estratégias de busca – mirabegrona

### MEDLINE via Pubmed

("Urinary Bladder, Neurogenic"[Mesh] OR Neurogenic Bladder OR Neuropathic Bladder OR Neurogenic Dysfunction of the Urinary Bladder)) AND ("mirabegron" [Supplementary Concept] OR mirabegron OR Adrenergic beta-3 Receptor Agonists)

Data de acesso: 31/01/2018

Resultado: 28 referências

### EMBASE

('neurogenic bladder'/exp OR 'neurogenic bladder' OR 'neuropathic bladder'/exp OR 'neuropathic bladder') AND [embase]/lim) AND (('beta 3 adrenergic receptor stimulating agent'/exp OR 'beta 3 adrenergic receptor stimulating agent' OR 'mirabegron'/exp OR 'mirabegron') AND [embase]/lim)

Data de acesso: 31/01/2018

Resultado: 58 referências

## 2) Seleção das evidências

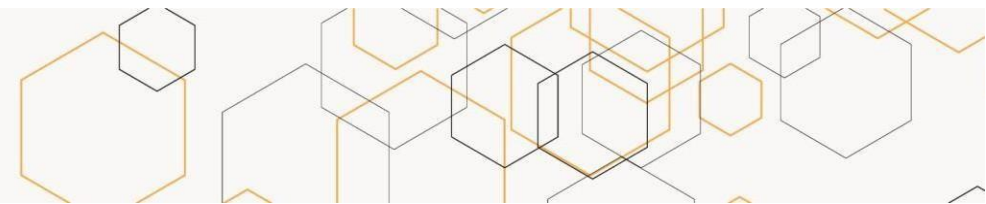
Foram recuperadas 86 referências (28 Medline e 58 Embase) através das estratégias de busca acima. Dessas, 12 eram duplicatas e foram excluídas. Setenta e quatro referências foram avaliadas por meio da leitura de títulos e resumos. Nessa etapa, 69 referências foram excluídas, restando cinco a serem avaliadas pela leitura completa. Por meio da leitura completa dos textos

dois estudos foram excluídos, ambos por terem apenas resumos disponíveis e estes não continham as informações necessárias. Dessa forma, três estudos foram incluídos, uma coorte prospectiva<sup>73</sup> e duas séries de casos<sup>74,75</sup>.

### **3) Descrição dos resultados dos estudos**

As principais características dos estudos incluídos estão descritas na Tabela I abaixo. A Tabela J exhibe as características basais dos participantes desses estudos. Os resultados de eficácia e segurança estão detalhados na Tabela K.

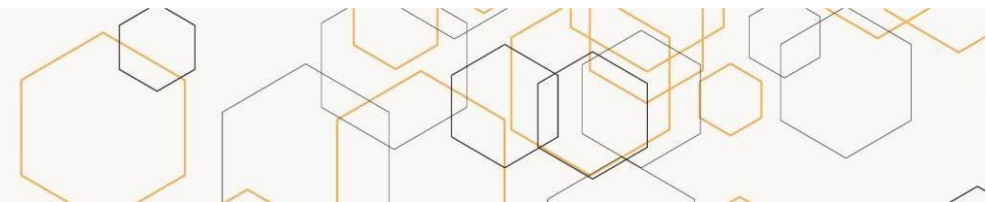




**TABELA I - PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS**

Autor/ano	Desenho de estudo	de População/objetivo	Intervenção	Comparador	Risco de viés
Chen; Kuo, 2018	Série de casos	Indivíduos adultos ( $\geq 18$ anos) com bexiga hiperativa e danos no sistema nervoso central causados por AVC, doença de Parkinson e demência	Mirabegrona 25 mg	NA	Alto (série de casos)
Zachariou et al., 2017	Coorteprospectiva	60 pacientes adultos ( $\geq 18$ anos), com bexiga neurogênica devido a esclerose múltipla, que haviam falhado à solifenacina, nos três meses anteriores  Objetivo: Avaliar a efetividade e a segurança da combinação de mirabegrona com desmopressina.	mirabegrona 50 mg/dia + desmopressina 120 mcg/dia	1) solifenacina 10 mg/dia 2) mirabegrona 50 mg/dia 3) desmopressina 120 mcg/dia	Alto (não demonstra cálculo amostral; não controla confundidores; tempo de seguimento curto)
Wollner; Pannek, 2015	Série de casos	15 pacientes adultos ( $\geq 18$ anos) com hiperatividade detrusora neurogênica devido a dano medular. Obejtivo: Avaliar a efetividade e a segurança da mirabegrona	Mirabegrona 50 mg/dia	NA	Alto (série de casos)

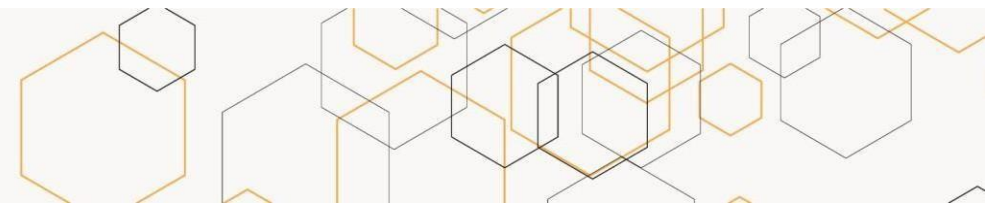
NA: Não se aplica



**TABELA J - CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES INCLUSOS NOS ESTUDOS SELECIONADOS**

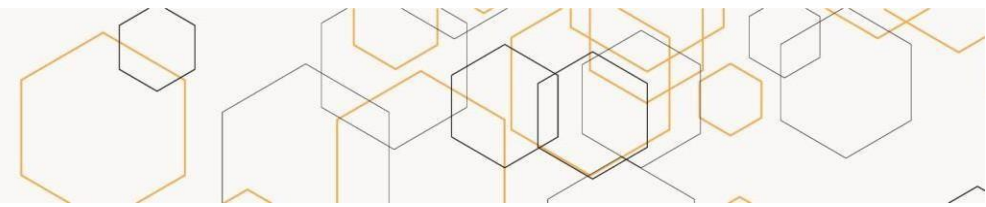
Autor/ano	N intervenção	N comparador	Idadeintervenção, anos (DP)	Idadecomparador, anos (DP)	Mulheres, N (%) intervenção	Mulheres, N (%) comparador	Tempo de seguimento
Chen; Kuo, 2018	44	NA	77,7 (9,49)	NA	12 (27,3)	NA	12 semanas
Zachariou et al., 2017	15	15 em cada um	40 (4,9)	1) 42 (5,4) 2) 43 (6,9) 3) 42 (5,1)	10 (67,0)	10 (67,0) em cada um	12 semanas
Wollner; Pannek, 2015	15	NA	45 (15,5)	NA	4 (27,0)	NA	6 semanas

NA: Não se aplica; DP: Desvio padrão; N: frequência absoluta



**TABELA K - PRINCIPAIS DESFECHOS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA PARA A MIRABEGRONA REPORTADOS PELOS ESTUDOS SELECIONADOS**

Autor/ano	Grupo	Desfechos urinários	Valor p	Volume cistométrico, média (DP) mL	Valor p	Volume residual, média (DP) mL	Valor p	Eventos adversos, N (%)	Episódios de urgência, mediana (DP)	Valor p	Episódios de incontinência, mediana (DP)	Valor p	Número de absorventes, mediana (DP)	Valor p		
Chen; Kuo, 2018	Mirabegrona 25 mg	<b>USS, média (DP)</b>	p<0,05 vs. basal	Basal: 130,8 (107,4)	NS vs. basal	Basal: 83,4 (92,2)	NS vs. basal	Disúria: 1 (0,02) Tonteira: 2 (0,04)	NR	NA	NR	NA	NR	NA		
		4 sem.: 1,95 (1,90)		4 sem.: 148,9 (80,0)		4 sem.: 56,8 (61,4)										
		12 sem.: 1,48 (1,86)		12 sem.: 151,7 (80,1)		12 sem.: 78,8 (113,3)										
		<b>OABSS, média (DP)</b>														
		Basal: 6,05 (3,45)														
		4 sem.: 5,75 (3,44)														
		12 sem.: 4,39 (2,45)														
		<b>IPSS total, média (DP)</b>	p<0,05 vs. basal	Basal: 11,9 (7,3)												
		4 sem.: 10,3 (6,9)														
		12 sem.: 7,66 (5,71)														
		<b>PPBC, média (DP)</b>	p<0,05 vs. basal	Basal: 2,98 (1,95)												
		4 sem.: 2,30 (1,89)														
		12 sem.: 1,70 (1,38)														
Zachariou et al., 2017	Mirabegrona + desmopressina (50 mg + 120mcg)	NR	NA	NR	NA	NR	NA	NR	Basal: 3.6 ± 1.1 12 sem.: 1.3 ± 0.4	<0,01 vs. basal	Basal: 1.6 ± 0.4 12 sem.: 0.6 ± 0.1	<0,05 vs. basal	Basal: 3.4 ± 1.3 12 sem.: 2.2 ± 0.9	<0,05 vs. basal		
	Solifenacina 10 mg	NR	NA	NR	NA	NR	NA	NR	Basal: 3.8 ± 1.3 12 sem.: 3.1 ± 0.9	NS vs. basal	Basal: 1.6 ± 0.4 12 sem.: 1.6 ± 0.3	NS vs. basal	Basal: 3.2 ± 1.1 12 sem.: 2.9 ± 1.1	NS vs. basal		
	Mirabegrona 50 mg	NR	NA	NR	NA	NR	NA	NR	Basal: 3.5 ± 1.4 12 sem.: 3.2 ± 0.9	NS vs. basal	Basal: 1.7 ± 0.3 12 sem.: 1.5 ± 0.3	NS vs. basal	Basal: 3.1 ± 1.3 12 sem.: 2.7 ± 1.1	NS vs. basal		
	Desmopressina 120 mcg	NR	NA	NR	NA	NR	NA	NR	Basal: 3.5 ± 1.3 12 sem.: 3.2 ± 0.4	NS vs. basal	Basal: 1.5 ± 0.4 12 sem.: 1.4 ± 0.2	NS vs. basal	Basal: 3.3 ± 1.2 12 sem.: 2.8 ± 1.2	NS vs. basal		



Wollner; Pannek, 2015	Mirabegrona 50 mg	NR	NA	Basal: 365 mL 6 sem.: 419 mL	0,084	NR	NA	Agravo da BN: 3 (0,2) Constipação: 1 (0,07)	NR	NA	Basal (média): 2,9 6 sem. (média): 1,3	0,027	NR	NA
-----------------------	-------------------	----	----	---------------------------------	-------	----	----	--	----	----	---	-------	----	----

OABSS: OveractiveBladderSymptom Score (Escore dos sintomas de bexiga hiperativa); USS: UrinarySensationScale (Escala de sensação urinária), IPSS: InternationalProstateSymptom Score (Escore internacional de sintomas da próstata); PPBC: PatientPerceptionofBladderCondition (Percepção do paciente sobre a condição da bexiga); NA: não se aplica; NR: Não relatado; DP: desvio padrão; NS: Não significativa do ponto de vista estatístico ( $p>0,05$ ); Sem.: Semanas. BN: bexiganeurogêni

## Referências

1. Griffiths D. Neural control of micturition in humans: a working model. *Nature reviews Urology*. 2015;12(12):695-705.
2. MEDSCAPE. *Neurogenic bladder* 2017 [updated set, 2017; cited 2017]. <https://emedicine.medscape.com/article/453539-overview> (accessed 20 dez)
3. NICE. Urinary incontinence in neurological disease: management of lower urinary tract dysfunction in neurological disease - Clinical Guideline 148 - Methods, evidence and recommendations. In: Centre NCG, editor. NICE2012.
4. Ruffion A, Castro-Diaz D, Patel H, et al. Systematic review of the epidemiology of urinary incontinence and detrusor overactivity among patients with neurogenic overactive bladder. *Neuroepidemiology*. 2013;41(3-4):146-155.
5. Guttmann L, Frankel H. The value of intermittent catheterisation in the early management of traumatic paraplegia and tetraplegia. *Paraplegia*. 1966;4(2):63-84.
6. Lapidés J, Diokno AC, Silber SJ, et al. Clean, intermittent self-catheterization in the treatment of urinary tract disease. *The Journal of urology*. 1972;107(3):458-461.
7. Sociedade Brasileira de Reumatologia S. *Recomendações SBU 2013*. SBU, editor2013.
8. al MHe. Conservative management in the neuropathic patient. In: Ltd HP, editor. Abrams P, Khoury S, Wein A (eds) *Incontinence1999*.
9. Stohrer M, Blok B, Castro-Diaz D, et al. EAU guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Eur Urol*. 2009;56(1):81-88.
10. Wyndaele JJ. Complications of intermittent catheterization: their prevention and treatment. *Spinal Cord*. 2002;40(10):536-541.
11. Bakke A, Digranes A, Hoisaeter PA. Physical predictors of infection in patients treated with clean intermittent catheterization: a prospective 7-year study. *British journal of urology*. 1997;79(1):85-90.
12. al. CAe. Neurogenic Bladder and Spinal Cord injury: Risk Factors for Deterioration of the Urinary Tract. *European Urology*. 1998;33(43).
13. Giannantoni A, Scivoletto G, Di Stasi SM, et al. Clean intermittent catheterization and prevention of renal disease in spinal cord injury patients. *Spinal Cord*. 1998;36(1):29-32.
14. Weld KJ, Dmochowski RR. Effect of bladder management on urological complications in spinal cord injured patients. *The Journal of urology*. 2000;163(3):768-772.
15. Fuentes Márquez I. *Cateterismo vesical intermitente2000*.
16. JJ W. Clean intermittent self-catheterization in the prevention of lower urinary tract infections. In: Medicom B, editor. Van Kerrebroeck Ph, Debruyne F (eds) *Dysfunction of the lower urinary tract: present achievements and future perspectives1990*. p. 187.
17. Donovan WH, Stolov WC, Clowers DE, et al. Bacteriuria during intermittent catheterization following spinal cord injury. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 1978;59(8):351-357.
18. Maynard FM, Diokno AC. Urinary infection and complications during clean intermittent catheterization following spinal cord injury. *The Journal of urology*. 1984;132(5):943-946.
19. Wyndaele JJ, Maes D. Clean intermittent self-catheterization: a 12-year followup. *The Journal of urology*. 1990;143(5):906-908.
20. Shekelle PG, Morton SC, Clark KA, et al. Systematic review of risk factors for urinary tract infection in adults with spinal cord dysfunction. *The journal of spinal cord medicine*. 1999;22(4):258-272.
21. Vahr (Chair) HC-B, J. Eikenboom, V. Geng, S. Holroyd, M. Lester, I. Pearce, C. Vandewinkel. *Catheterisation Urethral Intermittent in adults* 2017 [cited 2017]. <http://nurses.uroweb.org/guideline/catheterisation-urethral-intermittent-in-adults/> (accessed 29 dec 2017)

22. Lewis RI, Carrion HM, Lockhart JL, et al. Significance of asymptomatic bacteriuria in neurogenic bladder disease. *Urology*. 1984;23(4):343-347.
23. Pearman JW. The value of kanamycin-colistin bladder instillations in reducing bacteriuria during intermittent catheterisation of patients with acute spinal cord injury. *British journal of urology*. 1979;51(5):367-374.
24. Haldorson AM, Keys TF, Maker MD, et al. Nonvalue of neomycin instillation after intermittent urinary catheterization. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1978;14(3):368-370.
25. al. CAe. Prophylatic Antibiotic in patients with neurogenic bladder and intermittent catheterization. *Eur Urol*. 1999;35(2):55.
26. Murphy FJ, Zelman S, Mau W. Ascorbic acid as a urinary acidifying agent. 2. Its adjunctive role in chronic urinary infection. *The Journal of urology*. 1965;94(3):300-303.
27. Webb RJ, Lawson AL, Neal DE. Clean intermittent self-catheterisation in 172 adults. *British journal of urology*. 1990;65(1):20-23.
28. Perrouin-Verbe B, Labat JJ, Richard I, et al. Clean intermittent catheterisation from the acute period in spinal cord injury patients. Long term evaluation of urethral and genital tolerance. *Paraplegia*. 1995;33(11):619-624.
29. Mandal AK, Vaidyanathan S. Management of urethral stricture in patients practising clean intermittent catheterization. *International urology and nephrology*. 1993;25(4):395-399.
30. Damanski M. VESICO-URETERIC REFLUX IN PARAPLEGIA. *The British journal of surgery*. 1965;52:168-177.
31. Solomon MH, Koff SA, Diokno AC. Bladder calculi complicating intermittent catheterization. *The Journal of urology*. 1980;124(1):140-141.
32. Amendola MA, Sonda LP, Diokno AC, et al. Bladder calculi complicating intermittent clean catheterization. *AJR Am J Roentgenol*. 1983;141(4):751-753.
33. Reisman EM, Preminger GM. Bladder perforation secondary to clean intermittent catheterization. *The Journal of urology*. 1989;142(5):1316-1317.
34. Brasil. Ministério da Saúde. Antimuscarínicos (oxibutinina, tolterodina, solifenacina e darifenacina) para o tratamento da disfunção de armazenamento em pacientes com bexiga neurogênica. In: Secretaria de Ciência T, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Ministério da Saúde., editor. Brasília. 2020.
35. Brasil. Ministério da Saúde. Mirabegrone para o tratamento da disfunção de armazenamento em pacientes com bexiga neurogênica. In: Secretaria de Ciência T, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Ministério da Saúde., editor. Brasília. 2020.
36. Drake MJ ea. *Neurologic Urinary and Faecal Incontinence*. ICUD-EAU, editor 2013.
37. Abrams P, Amarenco G, Bakke A, et al. Tamsulosin: efficacy and safety in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction due to suprasacral spinal cord injury. *The Journal of urology*. 2003;170(4 Pt 1):1242-1251.
38. Greenwell TJ, Venn SN, Mundy AR. Augmentation cystoplasty. *BJU international*. 2001;88(6):511-525.
39. Vainrib M, Reyblat P, Ginsberg DA. Differences in urodynamic study variables in adult patients with neurogenic bladder and myelomeningocele before and after augmentation enterocystoplasty. *Neurourology and urodynamics*. 2013;32(3):250-253.
40. Stohrer M, Kramer G, Goepel M, et al. Bladder autoaugmentation in adult patients with neurogenic voiding dysfunction. *Spinal Cord*. 1997;35(7):456-462.
41. Swami KS, Feneley RC, Hammonds JC, et al. Detrusor myectomy for detrusor overactivity: a minimum 1-year follow-up. *British journal of urology*. 1998;81(1):68-72.
42. Beier-Holgersen R, Kirkeby LT, Nordling J. 'Clam' ileocystoplasty. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 1994;28(1):55-58.
43. Singh G, Thomas DG. Bowel problems after enterocystoplasty. *British journal of urology*. 1997;79(3):328-332.



44. Steiner MS, Morton RA, Marshall FF. Vitamin B12 deficiency in patients with ileocolic neobladders. *The Journal of urology*. 1993;149(2):255-257.
45. Krishna A, Gough DC, Fishwick J, et al. Ileocystoplasty in children: assessing safety and success. *Eur Urol*. 1995;27(1):62-66.
46. Gough DC. Enterocystoplasty. *BJU international*. 2001;88(7):739-743.
47. Rushton HG, Woodard JR, Parrott TS, et al. Delayed bladder rupture after augmentation enterocystoplasty. *The Journal of urology*. 1988;140(2):344-346.
48. Brough RJ, O'Flynn KJ, Fishwick J, et al. Bladder washout and stone formation in paediatric enterocystoplasty. *Eur Urol*. 1998;33(5):500-502.
49. Nurse DE, Mundy AR. Metabolic complications of cystoplasty. *British journal of urology*. 1989;63(2):165-170.
50. Lima DX, Pires CR, Santos AC, et al. Quality of life evaluation of patients with neurogenic bladder submitted to reconstructive urological surgeries preserving the bladder. *International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology*. 2015;41(3):542-546.
51. Blok B PJ, Castro-Diaz D, del Popolo G, Groen J, Hamid R, Karsenty G, Kessler TM. *European Association of Urology. Guidelines on neuro-urology*2016.
52. Panicker JN, Fowler CJ, Kessler TM. Lower urinary tract dysfunction in the neurological patient: clinical assessment and management. *The Lancet Neurology*. 2015;14(7):720-732.
53. de Seze M, Ruffion A, Denys P, et al. The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the literature and proposal of management guidelines. *Mult Scler*. 2007;13(7):915-928.
54. Abrams P CL, Khoury S, Wein A. *Incontinence 5th International consultation on incontinence*. Publishers HPL, editor2013.
55. Ghezzi A, Carone R, Del Popolo G, et al. Recommendations for the management of urinary disorders in multiple sclerosis: a consensus of the Italian Multiple Sclerosis Study Group. *Neurol Sci*. 2011;32(6):1223-1231.
56. Bosch JL, Cardozo L, Hashim H, et al. Constructing trials to show whether urodynamic studies are necessary in lower urinary tract dysfunction. *Neurourology and urodynamics*. 2011;30(5):735-740.
57. Scarperio H. Urodynamics in the evaluation of female LUTS: when are they helpful and how do we use them? *Urol Clin North Am*. 2014;41(3):429-438, viii-ix.
58. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº375, de 10 de novembro de 2009. Aprova o roteiro a ser utilizado na elaboração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas no âmbito da Secretaria de Atenção à Saúde. In: Ministério da Saúde, editor. Brasília. 2009.
59. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *Bmj*. 2017;358:j4008.
60. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. *The Cochrane Collaboration*. 2011.
61. Wells G SB, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. 2013.
62. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of internal medicine*. 2011;155(8):529-536.
63. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. Rating quality of evidence and strength of recommendations: GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ: British Medical Journal*. 2008;336(7650):924.
64. Schroder A, Albrecht U, Schnitker J, et al. Efficacy, safety, and tolerability of intravesically administered 0.1% oxybutynin hydrochloride solution in adult patients with neurogenic bladder: A randomized, prospective, controlled multi-center trial. *Neurourology and urodynamics*. 2016;35(5):582-588.
65. Amarenco G, Sutory M, Zachoval R, et al. Solifenacin is effective and well tolerated in patients with neurogenic detrusor overactivity: Results from the double-blind, randomized, active-



- and placebo-controlled SONIC urodynamic study. *Neurourology and urodynamics*. 2017;36(2):414-421.
66. Nardulli R, Losavio E, Ranieri M, et al. Combined antimuscarinics for treatment of neurogenic overactive bladder. *International journal of immunopathology and pharmacology*. 2012;25(1 Suppl):35s-41s.
67. Fader M, Glickman S, Haggar V, et al. Intravesical atropine compared to oral oxybutynin for neurogenic detrusor overactivity: a double-blind, randomized crossover trial. *The Journal of urology*. 2007;177(1):208-213; discussion 213.
68. Stöhrer M, Mürtz G, Kramer G, et al. Propiverine Compared to Oxybutynin in Neurogenic Detrusor Overactivity - Results of a Randomized, Double-blind, Multicenter Clinical Study. *European Urology*. 2007;51(1):235-242.
69. Gajewski JB, Awad SA. Oxybutynin versus propantheline in patients with multiple sclerosis and detrusor hyperreflexia. *The Journal of urology*. 1986;135(5):966-968.
70. Ethans KD, Nance PW, Bard RJ, et al. Efficacy and safety of tolterodine in people with neurogenic detrusor overactivity. *The journal of spinal cord medicine*. 2004;27(3):214-218.
71. Madersbacher H, Stohrer M, Richter R, et al. Trospium chloride versus oxybutynin: a randomized, double-blind, multicentre trial in the treatment of detrusor hyper-reflexia. *British journal of urology*. 1995;75(4):452-456.
72. Van Kerrebroeck PE, Amarenco G, Thuroff JW, et al. Dose-ranging study of tolterodine in patients with detrusor hyperreflexia. *Neurourology and urodynamics*. 1998;17(5):499-512.
73. Zachariou A, Filiponi M, Baltogiannis D, et al. Effective treatment of neurogenic detrusor overactivity in multiple sclerosis patients using desmopressin and mirabegron. *The Canadian journal of urology*. 2017;24(6):9107-9113.
74. Wollner J, Pannek J. Initial experience with the treatment of neurogenic detrusor overactivity with a new beta-3 agonist (mirabegron) in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2016;54(1):78-82.
75. Chen SF, Kuo HC. Therapeutic efficacy of low-dose (25 mg) mirabegron therapy for patients with mild to moderate overactive bladder symptoms due to central nervous system diseases. *Lower urinary tract symptoms*. 2018.

#### **4. Aplicabilidade e publicação**

