

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

Eficácia e segurança da Toxina Botulínica para tratamento de bexiga hiperativa de etiologia neurogênica em adultos e idosos

Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro
Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde



Uberaba
2024

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 01/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	12/09/2024

Material produzido pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde (Nats) da Unidade de Gestão da Inovação Tecnológica em Saúde (UGITS), Setor de Gestão da Pesquisa e Inovação Tecnológica em Saúde (SPITS), Gerência de Ensino e Pesquisa (GEP), Hospital de Clínicas (HC) da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM)

Efetividade e segurança da Toxina Botulínica para tratamento de bexiga hiperativa de etiologia neurogênica em adultos e idosos

Autores e contribuição

Valter Paulo Neves Miranda – HC/UFTM. Chefe da UGITS/HC-UFTM. Líder do Grupo de Pesquisa Avaliação de Tecnologias em Saúde. Coordenador do Nats/HC-UFTM – busca de evidências científicas, extração dos dados, análise do risco de viés, da qualidade metodológica da evidência, discussão de resultados e conclusão.

Maria Paula Custódio Silva - HC/UFTM. Chefe substituta da UGITS e coordenadora substituta do Nats/HC-UFTM. Membro do Nats/HC-UFTM. Busca de evidências científicas, extração dos dados, análise do risco de viés, da qualidade metodológica da evidência, discussão de resultados e conclusão.

Giovani Luiz De Santi - HC/UFTM. Chefe do Setor de Gestão da Pesquisa e da Inovação Tecnológica em Saúde. Membro do Nats/HC-UFTM. Extração dos dados, análise do risco de viés, da qualidade metodológica da evidência, discussão de resultados e conclusão.

Liliane Barreto Teixeira - HC/UFTM. Membro do Nats/HC-UFTM. Ficha técnica da tecnologia, busca de orçamentos, discussão de resultados e conclusão.

Sérgio Antônio Zullo - HC/UFTM. Membro do Nats/HC-UFTM. Análise dos dados, discussão de resultados e conclusão

Nylze Helena Guillarducci Rocha - HC/UFTM. Membro do Nats/HC-UFTM. Busca de evidências científicas, extração dos dados, análise do risco de viés, da qualidade metodológica da evidência, discussão de resultados e conclusão.

Nanci Moreira da Cunha Marangoni - HC/UFTM. Membro do Nats/HC-UFTM. Extração dos dados, discussão de resultados e conclusão.

Daniele Oliveira dos Santos - HC/UFTM. Membro do Nats/HC-UFTM. Extração dos dados, discussão de resultados e conclusão.

Priscila Andreja Oliveira - HC/UFTM. Membro do Nats/HC-UFTM. Busca de evidências científicas, extração dos dados, análise do risco de viés, da qualidade metodológica da evidência, discussão de resultados e conclusão.

Andréa Silva Dutra Tirones - HC/UFTM. Membro do Nats/HC-UFTM. Embasamento teórico, discussão de resultados e conclusão.

Saulo Pereira da Costa – HC/UFTM. Pesquisador do grupo de pesquisa Avaliação de Tecnologias em Saúde. Membro do Nats/HC-UFTM. Busca de evidências científicas, extração dos dados, análise do risco de viés, da qualidade metodológica da evidência, discussão de resultados e conclusão.

Naruna Pereira Rocha – HC/UFTM. Pesquisadora do grupo de pesquisa Avaliação de Tecnologias em Saúde. Membro do Nats/HC-UFTM – Busca de evidências científicas, extração dos dados, análise do risco de viés, da qualidade metodológica da evidência, discussão de resultados e conclusão.

Rhaíssa Fernandes Batista - HC/UFTM. Membro do Nats/HC-UFTM – Ficha técnica da tecnologia, busca de orçamentos, discussão de resultados e conclusão.

Luana Pereira Cunha Barbosa HC-UFTM – Membro do Nats/HC-UFTM. Busca de evidências científicas, extração dos dados, análise do risco de viés, da qualidade metodológica da evidência, discussão de resultados e conclusão.

Karoline Faria de Oliveira – UFTM. Pesquisadora do grupo de pesquisa Avaliação de Tecnologias em Saúde. Membro do Nats/HC-UFTM- busca de evidências científicas, análise do risco de viés, da qualidade metodológica da evidência, discussão de resultados e conclusão.



Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 01/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	12/09/2024

Catálogo

Miranda, V. P. N,

Efetividade e segurança da Toxina Botulínica para tratamento de bexiga hiperativa de etiologia neurogênica em adultos e idosos/ Valter Paulo Neves Miranda *et al.* – Uberaba: 2024.

75 páginas

Parecer Técnico-Científico – Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro.

1. incontinência urinária. 2. toxinas botulínica tipo A 3. avaliação de tecnologias



Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 01/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	12/09/2024

LISTA DE SIGLAS

CEAF - Componente Especializado da Assistência Farmacêutica

ECR - Ensaios Clínicos Randomizados

EM - Esclerose múltipla

I-QOL - *Incontinence Quality of Life Questionnaire*

IU - Incontinência urinária

LME - Lesão da medula espinhal

MCC - *Maximum cystometric capacity*

MDP - *Maximum detrusor pressure*

NATS/HC-UFTM - Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde do Hospital de Clínicas do Triângulo Mineiro

NICE - *National Institute for Health and Care Excellence*

NCT - número de registro do ensaio clínico

NDO - Hiperatividade detrusora neurogênica

PCDT - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

SUS – Sistema Único de Saúde

TXB - Toxina botulínica (TXB)

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 01/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	12/09/2024

SUMÁRIO

	DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE	4
	RESUMO EXECUTIVO	4
1	APRESENTAÇÃO.....	5
1.1	Demanda	5
1.2	Ficha com a descrição técnica da tecnologia avaliada.....	5
1.3	Descrição de custos das tecnologias avaliadas.....	8
2	INTRODUÇÃO.....	8
2.1	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA CONDIÇÃO DE SAÚDE	8
2.2	TRATAMENTO RECOMENDADO ATUALMENTE PARA A CONDIÇÃO DE SAÚDE	10
2.3	TECNOLOGIA AVALIADA.....	12
2.3.1	Histórico de desenvolvimento	13
2.3.2	Aspectos regulatórios da tecnologia avaliada	14
2.3.3	Tecnologias comparadoras	14
2.3.4	Vantagens e desvantagens da tecnologia avaliada em relação às tecnologias utilizadas no Sistema Único de Saúde (SUS)	17
3	OBJETIVOS DO DOCUMENTO TÉCNICO CIENTÍFICO.....	18
4	MÉTODOS	18
4.1	PERGUNTA DE PESQUISA E CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	18
4.2	TIPOS DE ESTUDOS	19
4.3	TIPOS DE PARTICIPANTES	19
4.3.1	Intervenção	20
4.3.2	Comparador	20
4.3.3	Critérios de Exclusão	20
4.4	TIPOS DE DESFECHOS AVALIADOS	20
4.4.1	Métodos elegíveis para mensuração dos desfechos de interesse	20
4.5	FONTE DE INFORMAÇÃO E ESTRATÉGIAS DE BUSCA	21
4.6	SELEÇÃO DOS ESTUDOS E EXTRAÇÃO DOS DADOS	22
4.7	AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	23
4.8	MEDIDAS SUMÁRIAS E SÍNTESE DOS RESULTADOS	23
4.9	CERTEZA DA EVIDÊNCIA	24
5	RESULTADOS.....	25

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 01/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	12/09/2024

5.1	ESTUDOS SELECIONADOS.....	25
5.2	CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	26
5.3	AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	33
5.4	SÍNTESE DOS RESULTADOS DOS DESFECHOS AVALIADOS	35
5.4.1	Desfechos Primários.....	35
5.4.2	Desfechos Secundário.....	41
5.5	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA	43
6	DISCUSSÃO.....	45
7	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	47
8	CONCLUSÃO.....	47
9	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	48
10	PARECER DO NATS/HC-UFTM	48
	REFERÊNCIAS.....	49
	ANEXO 1	55
	APÊNDICE 1.....	63
	APÊNDICE 2.....	67

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesses de ordem pessoal, comercial, acadêmica, política ou financeira, diretos ou indiretos, em relação a este Parecer Técnico Científico, conforme. Declarações de Conflitos de Interesses em anexo (Anexo I). Ressalta-se que esta avaliação foi realizada baseada na perspectiva de uma banca avaliadora externa.

RESUMO EXECUTIVO

Demandante: Comissão de Padronização de Medicamentos

Título/pergunta: a toxina botulínica (TXB) tipo A é eficaz e segura para o tratamento da bexiga hiperativa de etiologia neurogênica em adultos e idosos?

Registro PROSPERO: CRD42024569413.

Direção da recomendação quanto ao uso da tecnologia: favorável

População-alvo: pacientes adultos e idosos com bexiga hiperativa refratária à tratamento com anticolinérgicos

Tecnologia: toxina botulínica tipo A, Botox®, Botulift®, Nabota®, Prosinha®, Xeomin®, Dysport®.

Objetivo da tecnologia: tratamento da bexiga hiperativa neurogênicas de pacientes refratários a anticolinérgicos.

Local de utilização da nova tecnologia: tratamento intra hospitalar

Comparador: Placebo

Delineamento de estudos elegíveis: ensaios clínicos randomizados

Processo de busca e análise de evidências científicas: foram selecionados Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) que comparavam a intervenção (Toxina Botulínica Tipo A) com placebo. Tais estudos avaliaram melhora clínica pela redução dos episódios de incontinência, aumento da capacidade máxima cistométrica (MCC) e redução da pressão máxima do músculo detrusor (MDP). A segurança foi avaliada por meio da quantificação dos eventos adversos graves. Por fim, a qualidade de vida foi mensurada pelo *Incontinence Quality of Life Questionnaire* (I-QOL). Os estudos selecionados avaliaram adultos e/ou idosos com bexiga hiperativa de etiologia neurogênica que tiveram condição refratária ao tratamento com anticolinérgicos. Não houve restrição quanto ao tamanho da amostra, idioma, tempo de seguimento ou data de publicação. Foi realizada uma busca sistematizada na literatura nas bases de dados Medline/PubMed, Embase, Lilacs/BVS, Cochrane Library e Clinical Trials. Gov. A seleção e extração dos dados foi realizada por duplas independentes de pesquisadores, com posterior consenso realizado por um outro pesquisador independente.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Foram incluídos 8 artigos publicados. Todos apresentaram melhora da incontinência urinária, com resultados em meta-análise, de redução média diária em 6,78 episódios de incontinência (IC 95% -8,21 a -5,35, I²: 98%, p<0,001), em comparação ao placebo. Para a MCC, que representa a capacidade vesical e impacta diretamente em aspectos clínicos, a meta-análise evidenciou um aumento na capacidade vesical em 154,93 ml (IC 95% 147,10 a 162,75, I²: 89%, p<0,001). Assim como, houve uma redução na MDP, em -28,07 cmH₂O (IC 95% -29,43 a -26,70, I²: 82%, p<0,001). As evidências apontam para a melhora da qualidade de vida, avaliada pelo I-QOL, com aumento dos escores em 15,32 pontos (IC 95% 14,45 a 16,19, I²: 73%, p=0,005). Nas análises por doses, análise de subgrupo, foi observado um comportamento menos heterogêneo, principalmente em relação aos valores de 100 a 200 U da TXB. A TXB foi segura e eficaz no tratamento de pacientes adultos e idosos com bexigas hiperativas neurogênicas, refratárias a anticolinérgicos. As evidências científicas dos desfechos foram melhores para medidas urodinâmicas e qualidade de vida. As dosagens entre 100 e 200U mostraram-se mais eficientes e menos inconsistentes. A qualidade da evidência, pelo GRADE, foi considerada baixa para a IU, moderada para os desfechos hemodinâmicos (MCC e MDP) e alta para qualidade de vida.

Certeza no conjunto final da evidência: testada pelo número de efeitos adversos e método *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations* (GRADE).

Segurança*	_____ (X) Alta	() Moderada	() Baixa	() Muito Baixa
Incontinência Urinária	_____ () Alta	() Moderada	(X) Baixa	() Muito Baixa
Capacidade Cistométrica Máxima	_____ () Alta	(X) Moderada	() Baixa	() Muito Baixa
Pressão do Músculo Detrusor	_____ () Alta	(X) Moderada	() Baixa	() Muito Baixa
Qualidade de Vida	_____ (X) Alta	() Moderada	() Baixa	() Muito Baixa

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 01/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	12/09/2024

*Baixo número de efeitos adversos graves

Conclusão: A TXB tipo A é segura e eficaz para o tratamento de adultos e idosos com incontinência urinária refratária à uso de anticolinérgicos de etiologia neurogênica.

Recomendações quanto ao uso da tecnologia:

- Favorável
- Sem posicionamento/Incerta
- Desfavorável

1. APRESENTAÇÃO

1.1 DEMANDA

Este Parecer Técnico Científico se refere à avaliação da incorporação da tecnologia “Toxina Botulínica (TXB) Tipo A” utilizada no tratamento de bexiga hiperativa por etiologia neurogênica em pacientes adultos e idosos com incontinência urinária refratária ao uso de anticolinérgicos, demandada pela Comissão de padronização de produtos para a saúde.

Os estudos que compõem este parecer foram obtidos por meio de processo de busca em bases de dados científica, elaborados pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde do Hospital de Clínicas do Triângulo Mineiro (NATS/HC-UFTM), como o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança da “Toxina Botulínica Tipo A”, para a indicação solicitada, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

1.2 FICHA COM A DESCRIÇÃO TÉCNICA DA TECNOLOGIA AVALIADA

Quadro 1 – Descrição técnica da tecnologia avaliada

Item	Descrição
Tipo:	Medicamento
Tecnologia:	Toxina Botulínica A
Nome comercial:	Botox
Apresentação:	Pó liofilizado para solução injetável. Frasco-ampola contendo 50, 100 ou 200 Unidades de toxina botulínica A.
Detentor do registro:	AbbVie Farmacêutica LTDA
Fabricante:	Allergan Pharmaceuticals Ireland Westport – Irlanda
Classe Terapêutica:	Agente paralisante neuromuscular
Registro Anvisa	198600019 – Data do registro: 04/09/2023
Indicação aprovada na Anvisa:	Tratamento de blefaroespasm associado com distonia, incluindo blefaroespasm essencial benigno ou distúrbios do VII par craniano em pacientes com idade acima de 12 anos; tratamento de estrabismo em pacientes com idade acima de 12 anos; Tratamento de

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 01/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	12/09/2024

	<p>distonia cervical; tratamento de espasmo hemifacial; tratamento de espasticidade muscular; tratamento de linhas faciais hiperkinéticas; tratamento de hiperidrose focal (palmar e axilar); Tratamento de incontinência urinária causada por hiperatividade neurogênica do músculo detrusor da bexiga, não tratada adequadamente por anticolinérgicos; tratamento da bexiga hiperativa com sintomas de incontinência, urgência e aumento da frequência urinária em pacientes adultos que obtiveram resposta inadequada ou intolerantes à anticolinérgicos; profilaxia em adultos de migrânea crônica (enxaquecas crônicas) e refratárias com comprometimento importante da qualidade de vida e das atividades diárias (laborativas, sociais, familiares e de lazer).</p>
Incorporado ao SUS	Sim
Indicação proposta:	Tratamento de incontinência urinária causada por hiperatividade neurogênica do músculo detrusor da bexiga, não tratada adequadamente por anticolinérgicos.
Posologia e Formas de Administração:	<p>A dose recomendada é de 200U de BOTOX. BOTOX reconstituído (200 Unidades/30mL) é injetado por via intramuscular no músculo detrusor com o auxílio de um cistoscópio flexível ou rígido evitando o trigoso. A bexiga deve ser instilada com solução salina suficiente para proporcionar visualização adequada para realizar as injeções. Pode ser utilizado anestésico local (por exemplo, lidocaína) ou sedação, para facilitar as injeções para aplicação intravesical de BOTOX. O anestésico e tipo de anestesia devem ser administrados conforme rotina do especialista. A agulha deve ser inserida no músculo detrusor com aproximadamente 2 mm de profundidade, e devem ser aplicadas 30 injeções de 1mL cada (totalizando um volume de 30 ml), com espaços de aproximadamente 1 cm entre elas. Para a injeção final, aproximadamente 1 ml de solução salina normal deve ser injetada para que toda a dose seja aplicada. Depois da aplicação das injeções, a solução salina utilizada para visualização das paredes da bexiga deve ser drenada. O paciente deverá permanecer em observação por no mínimo 30 minutos após a injeção.</p> <p>Melhoras clínicas podem ocorrer dentro de 2 semanas. A repetição da injeção de BOTOX pode ser realizada quando os efeitos clínicos da primeira injeção declinarem e o médico considerar a necessidade do retratamento. As injeções devem obedecer ao intervalo mais longo possível, e não devem ser aplicadas com intervalos menores que 3 meses.</p>
Técnica de Diluição	<p>Utilizar solução salina de cloreto de sódio a 0,9% sem conservantes, estéril, injetável. Aspirar a quantidade necessária de diluente com a seringa apropriada. Injetar o diluente no frasco lentamente, misturando delicadamente com movimentos circulares delicadas. Anotar a data e a hora de reconstituição no espaço reservado no rótulo do frasco. BOTOX deve ser administrado dentro de 3 dias (72 horas) após a reconstituição. BOTOX reconstituído deve ser uma solução clara, incolor a levemente amarelada e livre de partículas. A solução reconstituída deve ser inspecionada visualmente quanto à sua clareza e ausência de partículas antes do uso.</p>
Reconstituição	<p>Sugestão 1: Reconstituir um frasco de 200U de BOTOX com 6mL de solução salina 0,9% e misturar gentilmente. Passar 2mL do frasco para cada uma das três seringas de 10mL. Completar a reconstituição adicionando 8mL de solução salina 0,9% sem conservante em cada uma das três seringas de 10mL e misturar gentilmente. O volume obtido será de três seringas contendo 10mL (~67U/cada), para um total de 200U de BOTOX reconstituído. Utilizar imediatamente após a reconstituição na seringa. Descartar a solução salina não utilizada.</p>

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 01/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	12/09/2024

	<p>Sugestão 2: Reconstituir dois frascos de 100U de BOTOX®, adicionando 6mL de solução salina 0,9% em cada um e misturar gentilmente. Passar 4mL de cada um dos frascos para duas seringas de 10mL. Passar os 2mL restantes de cada um dos frascos para uma terceira seringa de 10mL. Completar a reconstituição adicionando 6mL de solução salina 0,9% em cada uma das três seringas de 10mL e misturar gentilmente. O volume obtido será de três seringas contendo 10mL (~67U/cada), para um total de 200U de BOTOX reconstituído. Utilizar imediatamente após a reconstituição na seringa. Descartar a solução salina não utilizada.</p>
Patente:	<p>A toxina botulínica tipo A, amplamente conhecida por sua aplicação médica e estética, foi originalmente patenteada pela empresa farmacêutica Allergan, uma empresa norte-americana. Allergan é a fabricante do produto comercialmente conhecido como Botox, que utiliza a toxina botulínica tipo A em diversas formulações para tratamento de condições médicas e cosméticas. A patente original de Botox foi registrada por Allergan, mas com o passar dos anos, algumas das patentes relacionadas a essa tecnologia expiraram, permitindo que outros fabricantes desenvolvessem produtos semelhantes usando a toxina botulínica tipo A, como Dysport (Ipsen), Examino (Merz Pharmaceuticals), e outras marcas. Apesar da perda de exclusividade de patente, Allergan continua sendo a empresa mais associada à toxina botulínica tipo A devido à forte marca de Botox no mercado. A patente original da toxina botulínica tipo A, comercializada como Botox pela Allergan, foi concedida nos Estados Unidos em 1989. Nos EUA, a proteção de patentes dura geralmente 20 anos a partir da data de registro. Com base nisso, a patente original de Botox teria expirado por volta de 2009. Quando uma patente expira, a formulação protegida passa a estar sob domínio público, permitindo que outras empresas possam desenvolver e comercializar produtos semelhantes, como outras marcas de toxina botulínica tipo A. Desde então, surgiram outras marcas que utilizam a toxina botulínica tipo A em seus produtos, como Dysport, Xeomin e Jeuveau. Portanto, a patente de Botox e da toxina botulínica tipo A está sob domínio público há aproximadamente 15 anos.</p>
Contraindicações:	<p>Antecedentes de hipersensibilidade a qualquer um dos ingredientes contido na formulação e na presença de infecção no local da aplicação. É contraindicado, para o tratamento de disfunções da bexiga, no caso de pacientes com infecção do trato urinário no momento do tratamento e pacientes com retenção urinária aguda no momento do tratamento e que não estejam realizando rotineiramente autocateterismo intermitente limpo (CIL). O medicamento é contraindicado para menores de 2 anos.</p>
Cuidados e precauções	<p>Precaução médica apropriada deve ser dedicada à realização de uma cistoscopia. Em pacientes que não estão em regime de cateterismo vesical, o volume residual de urina deve ser avaliado dentro de 2 semanas após o tratamento, e, periodicamente por até 12 semanas. Os pacientes devem ser orientados a contatar o médico se sentirem dificuldades no esvaziamento vesical pois pode ser necessário uma cateterização. Devido ao risco de retenção urinária, somente os pacientes que estão aptos à cateterização após tratamento, se necessário, devem ser considerados. Disreflexia autonômica associada ao procedimento pode ocorrer e, neste caso, assistência médica imediata pode ser requerida.</p>
Eventos Adversos	<p>Muito Comuns: infecção do trato urinário, retenção urinária. Comuns: insônia, constipação, fraqueza muscular, espasmo muscular, divertículo da bexiga, fadiga, distúrbios da marcha, queda. Reações adversas relacionadas ao procedimento que ocorreram: hematúria, disúria e disreflexia autonômica.</p>

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 01/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	12/09/2024

Fonte: ANVISA, 2024.

1.3 DESCRIÇÃO DE CUSTOS DAS TECNOLOGIAS AVALIADAS

Quadro 2 - Exemplo de quadro de preços de medicamentos.

Medicamento	Dosagem unitária	Laboratório	Preço unitário (R\$)	Preço da apresentação (R\$)	Custo da aplicação (R\$)
Toxina Botulínica A (Botox)	100UI	ABBVIE FARMACÊUTICA LTDA	R\$1.850,38	R\$1.850,38	R\$3.700,76
Toxina Botulínica A (Botox)	200UI	ABBVIE FARMACÊUTICA LTDA	R\$ 3.700.77	R\$ 3.700.77	R\$ 3.700.77

Fonte: Brasil (2024).

2. INTRODUÇÃO

2.1 ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA CONDIÇÃO DE SAÚDE

O sistema urinário inferior tem duas funções principais, quais sejam, armazenamento de urina e esvaziamento da bexiga. Tal fisiologia depende de múltiplos níveis neurológicos coordenados, que requerem um sistema nervoso central e periférico em perfeitas condições. Portanto, a disfunção neurogênica do sistema urinário inferior, que resulta de qualquer doença neurológica, leva à disfunção no armazenamento e/ou esvaziamento da bexiga, dependendo da localização do dano neurológico (Milligan *et al.*, 2020; Elkhashab *et al.*, 2024).

A bexiga neurogênica é uma condição de saúde complexa e debilitante, caracterizada pelo mal funcionamento do sistema urinário inferior devido a alterações neurológicas. A prevalência e a incidência desta condição variam amplamente, conforme a população estudada e o contexto geográfico. A bexiga neurogênica é frequentemente associada a lesões da medula espinhal, esclerose múltipla, doenças de Parkinson e mielite transversa, com prevalência estimada entre 40% a 90% em pacientes com essas condições (Neyaz *et al.*, 2020; D'alfonso *et al.*, 2022).

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 01/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	12/09/2024

No contexto brasileiro, a falta de dados epidemiológicos específicos sobre a prevalência e a incidência da bexiga neurogênica é notável. A maioria dos estudos disponíveis foca em relatos de casos e revisões clínicas, sem oferecer uma visão abrangente da população afetada (Brasil, 2020). Portanto, é necessário contextualizar os dados brasileiros com base em estudos internacionais. Estudos indicam que a bexiga neurogênica é comum em pacientes com lesões traumáticas da medula espinhal e outras doenças neurológicas, afetando predominantemente adultos jovens e de meia-idade, especialmente homens jovens envolvidos em acidentes de trânsito e quedas (Neyaz *et al.*, 2020; D'alfonso *et al.*, 2022).

Além disso, há diferenças de gênero significativas, com homens apresentando maior prevalência de disfunção vesical associada a lesões medulares, enquanto mulheres são mais afetadas por condições como esclerose múltipla e doenças de Parkinson (D'alfonso *et al.*, 2022).

Os principais fatores de risco incluem traumas na medula espinhal, doenças neurodegenerativas, infecções do sistema nervoso central e condições autoimunes. A lesão neurológica interrompe a condução normal entre o cérebro e a bexiga, levando a alterações como hiperatividade do detrusor, arreflexia do detrusor e mal funcionamento do esfíncter (Neyaz *et al.*, 2020; D'alfonso *et al.*, 2022).

O diagnóstico da bexiga neurogênica envolve uma combinação de avaliação clínica, histórico médico detalhado e estudos urodinâmicos. Os sintomas comuns incluem incontinência urinária, retenção urinária, infecções recorrentes do trato urinário e alterações na função renal (D'alfonso *et al.*, 2022). Estudos urodinâmicos são considerados o padrão-ouro para avaliar a função da bexiga e do esfíncter em pacientes com suspeita de disfunção neurogênica (Neyaz *et al.*, 2020).

A bexiga neurogênica impacta significativamente a qualidade de vida dos pacientes, causando desconforto físico, estresse emocional e limitações sociais. A incontinência e a necessidade de cateterização frequente podem levar ao isolamento social e à depressão (Milligan *et al.*, 2020; D'alfonso *et al.*, 2022). A condição impõe, ainda, uma carga significativa tanto para os indivíduos quanto para os sistemas de saúde, devido aos custos associados ao tratamento contínuo, cuidados com infecções e possibilidade de intervenções cirúrgicas (Milligan *et al.*, 2020; Neyaz *et al.*, 2020).

A morbidade associada à bexiga neurogênica envolve infecções do trato urinário recorrentes, lesões renais crônicas e complicações urológicas graves que podem necessitar de intervenções cirúrgicas. A mortalidade pode ser elevada em casos de infecções não tratadas ou complicações renais graves, especialmente em pacientes com acesso limitado a cuidados de saúde adequados (Neyaz *et al.*, 2020; D'alfonso *et al.*, 2022).

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 01/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	12/09/2024

A bexiga neurogênica representa uma condição de saúde significativa com ampla prevalência e impacto substancial na qualidade de vida dos pacientes. A falta de dados epidemiológicos específicos no Brasil sublinha a necessidade de mais pesquisas para entender melhor a incidência e a prevalência da condição, permitindo intervenções mais eficazes e equitativas (Brasil, 2020).

A discussão de incontinência urinária versus qualidade de vida na literatura, permeia a utilização do questionário I-QOL. É um dos instrumentos mais aplicados em estudos e seu uso é recomendado para facilitar a comparação entre pesquisas de países distintos (Cunha; Souza, 2009).

O questionário I-QOL é um instrumento específico para pacientes com incontinência urinária. Foi elaborado com o objetivo de refletir o impacto na vida cotidiana de pessoas com diagnóstico de incontinência urinária (Patrick *et al.*, 1999).

É um questionário com níveis altos de confiabilidade e validade tanto na bexiga hiperativa como na Incontinência Urinária de Esforço, e por isso é considerado específico uma vez que é utilizado como ferramenta avaliativa para pessoas com incontinência urinária (IU). Este, foi desenvolvido e avaliado a partir de entrevistas com mulheres e homens em estudos na Europa e Estados Unidos (Schurch *et al.*, 2007).

O I-QOL contém 22 perguntas divididas em três domínios: *avoidance and limiting behavior* - limitação de comportamento, *psychosocial impact* - impacto psicológico e *social embarrassment* - embaraço social. Cada pergunta tem uma escala de 5 pontos do tipo Likert (1= extremamente, 2=muito, 3=mais ou menos, 4 = um pouco, 5= não) e quanto maior o escore, melhor a qualidade de vida (Nojomi *et al.*, 2009).

A versão para o Português demonstrou que o IQOL é um método válido e confiável para medir qualidade de vida em mulheres brasileiras com incontinência urinária (Cunha; Souza, 2009).

2.2 TRATAMENTO RECOMENDADO ATUALMENTE PARA A CONDIÇÃO DE SAÚDE

Os tratamentos para a bexiga neurogênica incluem opções comportamentais, fisioterapêuticas, farmacológicas e cirúrgicas. No Brasil, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para a bexiga neurogênica em adultos detalha essas abordagens (Brasil, 2020).

A fisioterapia se mostrou eficaz na redução de sintomas e melhoria da qualidade de vida, utilizando técnicas como eletroestimulação, neuromodulação, treinamento dos músculos do assoalho pélvico e radiofrequência bipolar (Garcia *et al.*, 2021). Estudos internacionais corroboram a eficácia desses tratamentos, destacando a eletroestimulação e a neuromodulação como intervenções promissoras (Garcia *et al.*, 2021).

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 01/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	12/09/2024

O tratamento medicamentoso para a bexiga neurogênica visa aliviar os sintomas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Diversas classes de medicamentos são utilizadas, dependendo da etiologia e das características clínicas da alteração vesical. Os antimuscarínicos são frequentemente usados como primeira linha de tratamento para hiperatividade do detrusor, uma condição comum na bexiga neurogênica. Eles atuam bloqueando os receptores muscarínicos na musculatura da bexiga, reduzindo as contrações involuntárias do detrusor. Entretanto, esses medicamentos apresentam eventos adversos indesejáveis, como boca seca, constipação, xerofthalmia e dificuldade miccional ou retenção urinária aguda e, potencialmente, comprometimento cognitivo (Trbovich *et al.*, 2021; Elkhashab *et al.*, 2024).

Dentre eles cita-se a oxibutinina como um dos antimuscarínicos mais utilizados. Um estudo comparativo demonstrou que a oxibutinina foi eficaz na redução da incontinência urinária e dos sintomas de urgência miccional em pacientes com bexiga neurogênica (Trbovich *et al.*, 2021).

Outro antimuscarínico comumente utilizado e eficaz é a tolterodina, frequentemente utilizada em conjunto com outras terapias, como a eletroestimulação do nervo tibial, para potencializar os efeitos no controle dos sintomas (Trbovich *et al.*, 2021).

Os agonistas beta-3 são uma classe mais recente de medicamentos que atuam relaxando o músculo detrusor da bexiga, aumentando a capacidade vesical sem causar os efeitos colaterais típicos dos antimuscarínicos, como boca seca e constipação. Dentre eles cita-se o mirabegron. Estudos demonstraram que o mirabegron é eficaz na melhora dos sintomas de hiperatividade vesical, proporcionando alívio significativo dos sintomas de urgência, frequência e incontinência urinária (Elkhashab *et al.*, 2024).

A TXB é uma neurotoxina que bloqueia a liberação de acetilcolina nas junções neuromusculares, levando à paralisia temporária do músculo detrusor. A injeção intravesical de TXB é uma opção de tratamento para pacientes que não respondem aos antimuscarínicos. Estudos mostram que as injeções de TXB no detrusor são eficazes na redução dos sintomas de incontinência urinária e na melhora dos parâmetros urodinâmicos, com efeitos que podem durar de 3 a 12 meses (Milligan *et al.*, 2020; D'alfonso *et al.*, 2022).

Além dos antimuscarínicos, beta-3 agonistas e TXB, outras opções de tratamento medicamentoso incluem antibióticos utilizados profilaticamente ou para tratar infecções urinárias recorrentes, comuns em pacientes com bexiga neurogênica devido ao esvaziamento incompleto da bexiga e antiespasmódicos que podem ser utilizados para reduzir os espasmos vesicais em casos específicos (Milligan *et al.*, 2020).

O tratamento medicamentoso da bexiga neurogênica deve ser individualizado, levando em consideração a etiologia, a gravidade dos sintomas e a resposta prévia às terapias. A combinação de

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 01/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	12/09/2024

diferentes abordagens, como o uso de antimuscarínicos, beta-3 agonistas e TXB, pode proporcionar um controle mais eficaz dos sintomas e uma melhor qualidade de vida para os pacientes (Milligan *et al.*, 2020).

2.3 TECNOLOGIA AVALIADA

Trata-se da TXB tipo A, um medicamento utilizado para fins terapêuticos. A TXB é uma neurotoxina originada da bactéria anaeróbica *Clostridium botulinum*. Historicamente, essa substância tem sido reconhecida como um veneno altamente letal, transmitido pela ingestão de alimentos contaminados, como carnes, peixes ou vegetais em conserva, resultando em uma condição conhecida como botulismo. Essa doença é caracterizada por paralisia muscular, afetando a face, os membros e, em casos graves, os músculos respiratórios, podendo ser fatal (Antonio *et al.*, 2014; Souza-Dias, 2022).

A TXB é classificada em oito sorotipos distintos, identificados como A, B, Cb, C2, D, E, F e G. Comercialmente, apenas os sorotipos A e B estão disponíveis para uso. Na Dermatologia, a TXB tipo A é a mais amplamente empregada desde sua aprovação pelo FDA em 2002 (Antonio *et al.*, 2014). A maioria das cepas desse tipo mantém alta toxigenicidade, gerando fluidos de cultura extremamente potentes (1 milhão de doses letais por mililitro de fluido de cultura) e podendo cristalizar-se de maneira estável com facilidade (Souza-Dias, 2022).

A TXB foi utilizada terapêuticamente pela primeira vez na década de 1960, por oftalmologistas em São Francisco, com o objetivo de corrigir estrabismo (Monheit; Pickett, 2017). Desde então, a injeção de TXB tem se tornado o tratamento preferido para diversas condições, como espasticidade associada a acidente vascular cerebral, esclerose múltipla, traumatismo cranioencefálico e de medula espinhal, paralisia cerebral e diferentes doenças dos neurônios motores. Além disso, essa terapia é amplamente empregada no tratamento de hiperidrose axilar, enxaqueca crônica e hiperatividade neurogênica do detrusor. A cada ano, o espectro de aplicações terapêuticas potenciais da TXB se expande, com estudos clínicos recentes indicando sua eficácia em casos de psoríase, acne e síndrome de sobrecarga femoropatelar lateral. No entanto, é importante notar que esses usos ainda estão em fase investigativa, e a TXB não possui licenciamento para essas indicações específicas (Monheit; Pickett, 2017).

O mecanismo de ação da TXB envolve a indução de paralisia neuromuscular flácida temporária através de um processo de desnervação química. A TXB se liga ao receptor pré-sináptico na junção neuromuscular, formando um complexo que é então endocitado. Esse processo resulta na clivagem da proteína sinaptossomal 25, o que bloqueia a liberação de acetilcolina, impedindo a contração muscular. A

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 01/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	12/09/2024

função muscular só é restaurada quando o corpo repara essa interrupção, geralmente entre três e seis meses (Vasconcelos *et al.*, 2019).

A TXB é um agente bloqueador neuromuscular que causa paralisia neuromuscular flácida transitória, através de desnervação química, que é o processo de inibição da liberação de quimiotransmissores. Seu mecanismo de ação consiste na ligação ao receptor pré-sináptico na junção neuromuscular, seguido pela quebra da proteína-25 do sinaptossomo, que ocasiona o bloqueio da liberação de acetilcolina e impede a contração muscular. Possui alta afinidade pelas sinapses colinérgicas, o que bloqueia a liberação de acetilcolina sem interferir na condução neural de sinais elétricos (Dressler; Johnson, 2022; Hsu; Wang; Chuang, 2016).

2.3.1 Histórico de desenvolvimento

O poeta e médico alemão Justinus Andreas Christian Kerner (1786-1862) foi um dos primeiros a realizar estudos observacionais em pacientes que apresentavam paralisia após ingerirem chouriço. Ele identificou que o chouriço continha uma substância tóxica, a qual denominou "veneno de chouriço". Kerner também foi pioneiro ao sugerir que essa toxina poderia ter aplicações terapêuticas em certos músculos. No início do século XX, o microrganismo causador da paralisia foi identificado como uma bactéria, posteriormente nomeada *Clostridium botulinum* (provavelmente derivada da palavra grega "klostér", que significa fusível, e do termo latino "botulus", que significa chouriço) (Souza-Dias, 2022).

No final dos anos 1960, Alan B. Scott, oftalmologista e investigador sênior do *Smith-Kettlewell Eye Ressecar Institute* em São Francisco, Califórnia, iniciou estudos sobre o uso terapêutico da TXB como parte de uma pesquisa para encontrar uma substância que proporcionasse um efeito parético duradouro, porém reversível, para o tratamento de estrabismo infantil. Scott começou suas investigações em macacos e outros animais, testando várias substâncias, como álcool, anestésicos de ação prolongada e neurotoxinas de cobra, até que encontrou a TXB tipo A, a qual ele denominou Oculinum. Seus estudos clínicos com essa substância tiveram início em 1977. Em 1988, Scott passou a aplicar Oculinum nos músculos extraoculares humanos para tratar estrabismo e nistagmo, além de usá-lo nos músculos das pálpebras para tratar retração e blefaroespasma. No mesmo ano, o laboratório Allergan adquiriu os direitos sobre o produto e, posteriormente, renomeou-o para Botox (Souza-Dias, 2022).

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 01/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	12/09/2024

2.3.2 Aspectos regulatórios da tecnologia avaliada

A TXB tipo A é o princípio ativo de medicamentos comercializados sob os nomes Prosigne®, Dysport®, Xeomin®, Botox® e Botulift®. Classificada como um agente paralisante da função neuromuscular, essa toxina é apresentada na forma de pó liofilizado nas dosagens de 50U, 100U, 200U, 300U e 500U. Possui registro na ANVISA, sendo aprovada para o tratamento de blefarospasmo, espasmo hemifacial, torcicolo espasmódico, espasticidade, linhas faciais hiperfuncionais e hiperidrose em adultos, bem como para espasticidade na deformidade do pé equino dinâmico em pacientes pediátricos com paralisia cerebral que têm capacidade de deambulação (Brasil, 2014).

Esse medicamento tem seu preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos e está incluído na lista de Assistência Farmacêutica do SUS nas dosagens de 100U e 500U de pó liofilizado. No âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), a TXB tipo A é disponibilizada pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) para tratar espasticidade (CID 10 G041, G800, G801, G802, G811, G821, G824, I690, I691, I692, I693, I694, I698, T905, T908). O tratamento da espasticidade segue as diretrizes terapêuticas estabelecidas pela Portaria SAS/MS nº 377, de 10 de novembro de 2009 (Brasil, 2014).

Além disso, a toxina é também utilizada para o tratamento de distonias focais e espasmo hemifacial (CID 10 G240, G241, G242, G243, G244, G245, G248, G518), conforme as diretrizes estabelecidas pela Portaria SAS/MS nº 376, de 10 de novembro de 2009. O CEAF é regulamentado pela Portaria nº 1.554, de 30 de julho de 2013 (Brasil, 2014).

2.3.3 Tecnologias comparadoras

Os antagonistas muscarínicos, também chamados de agentes anticolinérgicos são a base do tratamento farmacológico para bexiga hiperativa e diferem em seus perfis farmacológicos, bem como os efeitos adversos comumente observados (Oefelein, 2011). Agem por meio de sua ação parassimpática, que impede a interação da acetilcolina com os receptores muscarínicos inibindo a liberação desse neurotransmissor na fenda sináptica pós-ganglionar, atuam diminuindo a amplitude das contrações, aumentando o volume da primeira contração e a capacidade funcional da bexiga. Entretanto, os anticolinérgicos não agem seletivamente nos receptores muscarínicos M2 ou M3, predominantes na bexiga, assim o bloqueio de receptores muscarínicos presentes em outros órgãos, como glândulas salivares, trato

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 01/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	12/09/2024

gastrointestinal e sistema nervoso central, podem acarretar potenciais efeitos colaterais: boca seca, turvação visual, constipação, efeitos centrais como tontura, perda de memória e sonolência (Oefelein, 2011; Chapple *et al.*, 2008).

O cloridrato de oxibutinina exerce efeito antiespasmódico, antimuscarínico sobre a musculatura lisa. Tem como efeito principal a inibição dos receptores M1 e M3. Nos pacientes com bexiga hiperativa, aumenta a capacidade vesical, diminui a frequência das contrações do músculo detrusor e retarda o desejo inicial de urinar. O cloridrato de oxibutinina diminui a urgência e a frequência urinária, tanto nos episódios de incontinência como nas fases de micção voluntária (Nambiar *et al.*, 2018; Chancellor; Lucioni; Staskin, 2024).

O Tartarato de Tolterodina foi desenvolvida como o primeiro agente antimuscarínico direcionado especificamente para o tratamento da bexiga hiperativa, demonstrando afinidade pelos receptores muscarínicos da bexiga (M2) em comparação aos receptores das glândulas salivares. Sua maior seletividade lhe confere um melhor perfil de tolerabilidade, por efeitos colaterais mais discretos (Van kerrebroeck *et al.*, 2001).

O Bromídrico de Darifenacina é um agente anticolinérgico seletivo para receptores M3, reduzindo os efeitos secundários ao bloqueio dos receptores M1 e M2. Estudos demonstraram sua eficácia na redução do número de episódios de incontinência por urgência e frequência miccional. Apesar de sua seletividade, efeitos colaterais ainda são observados (Cardozo; Dixon, 2005).

O Succinato de Solifenacina é antagonista dos receptores muscarínicos específico aos receptores M2 e M3, com longa duração de ação, o que permite uma dose única diária. Estudos demonstraram que sua utilização por pacientes portadores de bexiga hiperativa determinou melhora nos sintomas de urgência, aumentando também o volume por micção. Os efeitos adversos encontrados não diferem dos outros fármacos já citados, sendo considerados como leves e moderados (Chapple *et al.*, 2004; Abrams; Swift, 2005).

Os receptores Beta adrenérgicos são classificados em β_1 , β_2 e β_3 . O receptor adrenérgico β_3 foi identificado no tecido muscular liso da bexiga (músculo detrusor) por promover o relaxamento do detrusor e prevenção da micção. A mirabegrona é um agonista seletivo para receptor β_3 adrenérgico, promove redução no número de episódios miccionais em 24 horas e nos episódios de urgência, levando ao controle do número de micções e episódios de incontinência urinária de urgência, tanto em pacientes nunca tratados, como naqueles com falha ao tratamento medicamentoso prévio com antimuscarínicos (Sharaf; Hashim, 2017; Chapple *et al.*, 2013). A mirabegrona apresentou segurança, tolerabilidade e eficácia sustentada semelhante à tolterodina (Chapple *et al.*, 2013).

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 01/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	12/09/2024

A abordagem da bexiga neurogênica é estruturada a partir de um conjunto de condutas e tratamentos baseados no PCDT, que visa garantir um cuidado integral e de qualidade aos pacientes afetados por essa condição. O PCDT para Bexiga Neurogênica em Adultos foi desenvolvido para padronizar o diagnóstico, tratamento e acompanhamento desses pacientes no SUS (Brasil, 2020).

O tratamento da bexiga neurogênica sugerido no PCDT para Bexiga Neurogênica em Adultos inclui abordagens não farmacológicas, farmacológicas e cirúrgicas. As intervenções terapêuticas são indicadas com base na gravidade da disfunção, na capacidade funcional do trato urinário e nas condições clínicas do paciente (Brasil, 2020).

Dentre os tratamentos não farmacológicos, sugerem-se tratamentos comportamentais e fisioterápicos, bem como o Cateterismo Vesical Intermitente, que é a técnica de escolha para o esvaziamento da bexiga em pacientes com disfunção neurogênica do trato urinário inferior. O CIL promove a manutenção da integridade do trato urinário superior e melhora a qualidade de vida do paciente ao reduzir complicações, como infecções urinárias e hidronefrose. No entanto, está associado a riscos como infecções urinárias, lesões uretrais e a possibilidade de estenose de uretra (Brasil, 2020).

Em relação ao tratamento farmacológico, o PCDT para Bexiga Neurogênica em Adultos cita que embora sejam tradicionalmente utilizados para controlar os sintomas de armazenamento da bexiga, os antimuscarínicos não são recomendados para pacientes com bexiga neurogênica no SUS, devido à falta de benefício clínico significativo e à alta prevalência de efeitos adversos, assim como a Mirabegrona, que também não é recomendada para o tratamento de disfunção de armazenamento em pacientes com bexiga neurogênica, pelos mesmos motivos que os antimuscarínicos. São contraindicados, ainda, o uso de antidepressivos, agonistas alfa-adrenérgicos, estrogênios e inibidores seletivos da recaptção de serotonina (Brasil, 2020). Uma possibilidade de tratamento medicamentoso, seria a utilização de alfabloqueadores, sugeridos em uma tentativa inicial de diminuir a resistência esfíncteriana e a disreflexia autonômica, apesar das controvérsias na literatura em relação ao uso. Para esta categoria de medicamentos, o SUS disponibiliza o mesilato de doxazosina nas concentrações de 2 e 4 mg (Brasil, 2020).

O tratamento cirúrgico indicado para pacientes que não respondem a tratamentos conservadores, seria a enterocistoplastia. Tal técnica visa ampliar a capacidade da bexiga, melhorar a complacência vesical e restaurar a continência urinária. No entanto, a enterocistoplastia envolve riscos significativos, como perfuração da bexiga e formação de cálculos vesicais, exigindo um rigoroso acompanhamento pós-operatório (Brasil, 2020).

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 01/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	12/09/2024

Os tratamentos oferecidos pelo SUS para a bexiga neurogênica são amplamente eficazes na gestão dos sintomas e na prevenção de complicações graves, como lesão renal. O cateterismo intermitente, por exemplo, é uma técnica que, além de melhorar a qualidade de vida, apresenta menor risco de complicações a longo prazo em comparação com o uso contínuo de cateteres. Entretanto, há desvantagens significativas associadas a essas terapias. O cateterismo intermitente pode ser desconfortável e está associado a riscos de infecção e trauma uretral. As intervenções cirúrgicas, embora eficazes, são invasivas e apresentam um risco considerável de complicações, exigindo monitoramento constante (Brasil, 2020).

Tais tecnologias apresentadas, como o cateterismo intermitente e as intervenções cirúrgicas, são apoiadas pela literatura científica, para o manejo da bexiga neurogênica. Estudos demonstram que o CIL, apesar de suas complicações, continua sendo o padrão-ouro no manejo desses pacientes, com evidências robustas de sua eficácia na prevenção de complicações renais e melhora da qualidade de vida. As recomendações do SUS, vigentes no PCDT citado, baseiam-se em evidências sólidas, mas há necessidade de estudos adicionais para aperfeiçoar o manejo clínico da bexiga neurogênica, especialmente em relação ao desenvolvimento de novas tecnologias e terapias menos invasivas (Brasil, 2020).

Em relação às tecnologias comparadoras disponíveis no SUS para a mesma condição incluem-se cateteres vesicais de demora, embora o uso prolongado desses dispositivos seja geralmente evitado devido às altas taxas de complicações. Neste sentido o PCDT recomenda a adoção do cateterismo intermitente devido à sua eficácia e menor risco de complicações graves a longo prazo. A ausência de evidências robustas para algumas tecnologias disponíveis no SUS destaca a importância de um acompanhamento contínuo e da incorporação de novos estudos que possam melhorar as diretrizes terapêuticas e, conseqüentemente, o cuidado aos pacientes (Brasil, 2020).

O manejo da bexiga neurogênica deve ser monitorado observando-se fluxograma que sugere a avaliação inicial, seleção do tratamento adequado e monitoramento regular do paciente, com base nas diretrizes estabelecidas no PCDT. Em casos em que as diretrizes nacionais são insuficientes, recomenda-se a consulta a diretrizes internacionais renomadas, como as do NICE ou da *European Association of Urology* (Groen *et al.*, 2016).

2.3.4 Vantagens e desvantagens da tecnologia avaliada em relação às tecnologias utilizadas no SUS

O tratamento convencional para o tratamento de bexiga hiperativa é por meio dos anticolinérgicos. Estes medicamentos são usados por via oral, sendo a primeira escolha do tratamento há algumas décadas.

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 01/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	12/09/2024

No entanto, podem propiciar efeitos colaterais como asialismo, tonturas, constipação, turvação da visão e alterações neurológicas centrais. Neste grupo estão o brometo de propantelina, sulfato de hiosciamina, cloridrato de oxibutinina, tartarato de tolterodina, tropsium, solifenacim e o darifencim (Lawrence *et al.*, 2000), que são contraindicados diante do glaucoma.

Estudos vêm demonstrando a superioridade da TXB em relação ao placebo. Baixas doses de TXB (100 a 150 U) parecem ter efeitos benéficos. Doses superiores (300 U) parecem ser mais eficazes e mais duradouras, porém com mais efeitos colaterais (Brasil, 2012). Os pacientes que receberam doses repetidas de TXB parecem não se tornarem refratários ao medicamento. Há eficácia pode variar 60 a 90% dos pacientes tiveram resposta clínica, mas ainda há dúvidas sobre a melhor dose a ser utilizada (Arruda *et al.*, 2018). O principal evento adverso associado ao uso da toxina é a redução ou paralisia das funções da bexiga, necessitando de introdução de cateter para a retirada da urina, o que pode aumentar o risco de infecção (Gong *et al.*, 2020).

3. OBJETIVOS DO DOCUMENTO TÉCNICO-CIENTÍFICO

O objetivo deste Parecer Técnico Científico é avaliar a eficácia e segurança do uso da TXB tipo A no tratamento da bexiga hiperativa de etiologia neurogênica, refratária à tratamento com anticolinérgicos, em adultos e idosos.

4. MÉTODOS

4.1 PERGUNTA DE PESQUISA E CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foi realizado um Parecer Técnico- Científico com a pergunta de pesquisa: a TXB tipo A é eficaz e segura para o tratamento da bexiga hiperativa de etiologia neurogênica refratária ao tratamento com anticolinérgicos em adultos e idosos? **Quadro 3.** Um médico urologista do HC-UFTM (*Stakeholder*) para auxílio na definição dos termos relacionados aos desfechos e comparadores. A partir da pergunta definida, a revisão sistemática foi registrada no PROSPERO com o código de identificação CRD42024569413.

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 01/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	12/09/2024

Quadro 3 - Elaboração da pergunta com base no acrônimo PICOS.

População (P)	Adultos e idosos com bexiga hiperativa de etiologia neurogênica, refratária ao tratamento com anticolinérgicos
Intervenção (I)	Toxina Botulínica Tipo A
Comparação (C)	Placebo
Outcome (O) - Desfecho	Desfechos Primários: - Eficácia: redução os episódios de incontinência, aumento da capacidade máxima cistométrica (<i>Maximum cystometric capacity</i> - MCC) e redução da pressão máxima do detrusor (<i>Maximum detrusor pressure</i> - MDP). - Segurança: eventos adversos Desfechos Secundários: Qualidade de vida (I-QOL)
Study design (S) - Delineamento de estudos elegíveis	Ensaio controlado randomizado.

Fonte: Os autores (2024).

4.2 TIPOS DE ESTUDOS

Foram elegíveis estudos do tipo: ensaios clínicos randomizados. Não houve restrição do tamanho da amostra do estudo, do idioma, do tempo de seguimento ou data de publicação. Foram excluídos estudos denominados como revisão de literatura ou revisão integrativa, séries de casos ou relatos de casos, estudos em animais, estudos de coorte, estudos caso controle, além de continuação ou subanálises de ensaios clínicos randomizados de braço único.

4.3 TIPOS DE PARTICIPANTES

Foram elegíveis estudos com indivíduos adultos e/ou idosos com bexiga hiperativa refratária ao uso de anticolinérgicos, de etiologia neurogênica. Não houve restrição em relação ao sexo dos indivíduos dos estudos elegíveis.

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 01/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	12/09/2024

4.3.1 Intervenção

Foram elegíveis estudos que realizaram a TXB tipo A, administrada via intramuscular no músculo detrusor da bexiga, na dosagem 100UI ou superior.

4.3.2 Comparador

Placebo.

4.3.3 Critérios de Exclusão

Foram excluídos estudos com pacientes pediátricos, que não avaliaram os desfechos de eficácia, segurança ou qualidade de vida de interesse, estudos que utilizaram terapias combinadas, subanálises de ensaios clínicos com acompanhamento de um braço específico do estudo, outros tipos de incontinência, estudos que não pouparam aplicação da toxina no músculo trígono vesical, estudos que não foi possível tradução pela língua oriental.

4.4 TIPOS DE DESFECHOS AVALIADOS

Os desfechos primários foram os relacionados à eficácia do tratamento, avaliada pela redução dos episódios de incontinência, aumento da MCC, redução da Pressão Máxima do Detrusor (MDP) e a segurança, avaliada pelos eventos adversos ao tratamento. O desfecho secundário avaliado foi a qualidade de vida, avaliada pela escada I-QOL.

4.4.1 Métodos elegíveis para mensuração dos desfechos de interesse

Não foi encontrado consenso em relação aos principais desfechos elegíveis para incontinência urinária em busca realizada nas recomendações da *Core Outcome Measures in Effectiveness Trials* com o termo “urinary incontinence”. Por esse motivo, de acordo com a opinião de especialistas na área, a os desfechos miccionais foram selecionados considerando a prática clínica dos mesmos e a segurança foi avaliada

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 01/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	12/09/2024

considerando a avaliação de eventos adversos graves. Como desfecho secundário, optou-se pela qualidade de vida, mensurada pela escala de avaliação I-QOL, uma vez que se trata de uma escala validada e padronizada para o desfecho em questão.

4.5 FONTE DE INFORMAÇÃO E ESTRATÉGIAS DE BUSCA

As buscas foram realizadas em 29 de maio de 2024 nas seguintes bases de dados eletrônicas: MEDLINE (via PubMed), EMBASE, Lilacs (Via Biblioteca Virtual de Saúde) e Cochrane Library. Foram utilizados os descritores específicos para TXB tipo A em português, espanhol e inglês cadastrados nos Descritores em Ciências da Saúde para a base de dados Lilacs, descritores da *Medical Subject Headings* para as bases de dados PubMed e Cochrane Library e os descritores *Emtree terms* para a base de dados EMBASE.

A combinação da estratégia de busca utilizou os descritores controlados "incontinência urinária" e "toxinas botulínicas tipo a", conforme descritor de cada base. Ressalta-se que a população foi categorizada como adulta e idosa, sendo utilizado os termos "adultos" ou "idoso" na estratégia de busca na base de dados LILACS, e filtros da própria base relacionados a idade da população a ser investigada nas outras bases de dados.

Foram combinados termos controlados específicos de cada base de dados com termos livres referentes à população e a intervenção, por meio de operadores booleanos. Além disso, foi combinado um filtro validado para o delineamento de estudo de interesse nas bases de dados PubMed e EMBASE. Buscas manuais foram realizadas em todas as listas de referências dos estudos elegíveis.

A validação das estratégias de buscas foi realizada por meio da base de dados Epistemonikos (<https://www.epistemonikos.org/es/>) (El-Khayat, 2016), pelo Google Acadêmico e por uma busca manual nas listas de referências dos ensaios clínicos registrados na plataforma Clinical Trials (<https://clinicaltrials.gov/>) e nos estudos elegíveis. Não houve restrição quanto à data de publicação, com relação ao idioma dos estudos ou status de publicação (resumo ou texto completo). As estratégias de busca detalhadas de cada base estão demonstradas no Apêndice 1.

As referências obtidas por meio das bases de dados foram inseridas no gerenciador de referências Zotero e posteriormente exportadas para a checagem de duplicação no software *Systematic Review Accelerator* (<https://sr-accelerator.com/#/deduplicator>) (Couban, 2024).

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 01/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	12/09/2024

4.6 SELEÇÃO DOS ESTUDOS E EXTRAÇÃO DOS DADOS

No software Rayyan® (Ouzzani *et al.*, 2016) foi realizada a elegibilidade inicial por título e resumo. O banco foi dividido em dois blocos, os quais foram avaliados por duas duplas e os conflitos resolvidos por um terceiro avaliador.

A seleção dos estudos foi realizada de acordo com os critérios de elegibilidade e dividida em duas fases. Inicialmente, os revisores realizaram a triagem dos estudos, por meio da leitura dos títulos e resumos. Nos casos em que o título foi sugestivo para inclusão, o artigo foi incluído para a segunda etapa de leitura, na qual foram revisados os textos completos. A mesma conduta foi adotada em caso de incerteza, quando o resumo ou o título não forneceram todas as informações necessárias para o preenchimento dos critérios de inclusão. Os estudos considerados potencialmente elegíveis tiveram seus textos completos acessados e avaliados para elegibilidade, sendo os excluídos realizados mediante justificativa para exclusão.

Todo o processo de seleção foi realizado por duplas de revisores independentes, por meio da plataforma Rayyan® (Ouzzani *et al.*, 2016). Quando as discordâncias não foram resolvidas em consenso pela dupla de revisores, o parecer do terceiro revisor foi solicitado para a decisão final.

A extração de dados foi realizada por meio de um formulário eletrônico próprio, construído no programa Microsoft Excel®. Dois pares de revisores realizaram a extração de dados de forma independente e as discordâncias foram resolvidas por consenso.

As variáveis extraídas dos estudos incluídos foram organizadas e estratificadas da seguinte maneira: Características gerais; Características de *baseline*; Intervenção; Desfechos–Eventos Adversos; Desfechos Miccionais – frequência de episódios IU, MCC e MDP, e I-QOL.

Foram extraídas as seguintes informações dos estudos incluídos: autor, ano de publicação, número de registro do ensaio clínico (NCT), características do estudo (tamanho da amostra, tempo de seguimento, desfecho avaliado, conflitos de interesses, fontes de financiamento, uso de terapia de resgate); características da amostra (total de participantes incluídos, total de participantes que finalizaram a avaliação, motivo da perda de seguimento, média de idade, sexo, informações frequência de episódios de IU, MCC e MDP (início da investigação); características da intervenção (posologia, quantidade de pacientes alocados por grupo), uso de terapias coadjuvantes; desfechos primários avaliados de melhora clínica (redução de episódios de IU, aumento da MCC e redução da MDP) e segurança por meio da avaliação da frequência de

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 01/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	12/09/2024

eventos adversos graves totais (frequência e classificação - leve, moderado ou grave) e o desfecho secundário de qualidade de vida, avaliado pela escala I-QOL.

Para extração de dados de estudos primários, foram priorizados os dados referentes a média e desvio padrão para desfechos contínuos, e o número de eventos e total de pacientes avaliados para desfechos dicotômicos. Preferencialmente, foram extraídos dados da linha de base e em cada tempo de seguimento. Quando estes não estavam disponíveis, foram extraídos dados da mudança em relação à linha de base.

As informações que não foram encontradas nos artigos, foram extraídas dos resultados dos protocolos clínicos na plataforma Clinical Trials. Quando necessário, foi feita a conversão do erro padrão para desvio padrão para a realização das meta-análises. A conversão foi realizada pelo *software* Excel®.

As informações disponíveis em gráficos foram extraídas utilizando-se o *software* WebPlotDigitizer® (Rohatgi, 2022).

4.7 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Os ensaios clínicos foram avaliados quanto a possíveis vieses utilizando a metodologia Cochrane (*Revised Cochrane Risk-Of-Bias Tool for Randomized Trials – RoB2*) (Sterne et al., 2019; Higgins et al., 2023), considerando a randomização, desvios das intervenções pretendidas, dados incompletos, mensuração dos desfechos e relatos eletivos dos resultados. Essa classificação foi realizada de forma independente e cega por dois autores e houve consenso sobre os escores. As limitações metodológicas em algum dos domínios avaliados pela ferramenta foram explicitadas nos resultados.

4.8 MEDIDAS SUMÁRIAS E SÍNTESE DOS RESULTADOS

Foram apresentados quadros com as características dos estudos e das intervenções. Para cada estudo incluído, foi calculado o efeito de tratamento e seus respectivos intervalos de confiança de 95%. Para os desfechos contínuos, foi utilizada a diferença de média e o intervalo de confiança.

Os dados foram combinados de forma quantitativa a partir de meta-análises, utilizando os modelos de efeitos aleatórios e fixos, no entanto, a apresentação dos resultados foi mais apropriada através do modelo de efeitos aleatórios (randômico), que melhor capturou a variabilidade entre os estudos e apresentou uma análise mais representativa do efeito de interesse. As análises foram conduzidas no *software* Review Manager (Cochrane Collaboration, 2020) versão 5.4. As análises foram agrupadas por semelhança

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 01/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	12/09/2024

das intervenções (subgrupos relacionados ao uso obrigatório de CT associado à intervenção, ou em que seu uso foi facultativo). O tempo de segmento ou outros fatores não foram considerados critérios importantes para a realização da análise por subgrupos.

A avaliação da heterogeneidade estatística foi realizada através da inspeção visual dos intervalos de confiança nos gráficos de floresta, assim como por meio do teste qui-quadrado (χ^2) e da estatística do I^2 . Foi planejada a realização de análise do viés de publicação, se houvesse mais de 10 estudos incluídos na mesma comparação. A análise seria realizada através da inspeção visual do gráfico de funil e do teste estatístico de Egger. Porém, a análise não foi possível devido ao número reduzido de publicações incluídas.

4.9 CERTEZA DA EVIDÊNCIA

A avaliação da certeza do conjunto final da evidência foi realizada por meio da *abordagem Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (Schünemann *et al.*, 2020; Schünemann *et al.*, 2023) por dois revisores independentes. Possíveis discordâncias foram resolvidas por discussão, sendo o consenso realizado por um terceiro revisor.

A certeza da evidência foi classificada em 4 níveis: alta, moderada, baixa e muito baixa. Os critérios avaliados para rebaixamento da certeza da evidência foram: análise do risco de viés, evidência indireta, imprecisão, inconsistência e viés de publicação. O tamanho ótimo da informação (TOI) foi calculado de acordo com diretrizes do GRADE (Guyatt *et al.*, 2011; Zeng *et al.*, 2022) para avaliação da imprecisão, usando PSS Health. Foi utilizado o limiar de relevância clínica para os desfechos miccionais e de qualidade de vida.

O cálculo considerou, para todos os desfechos, um poder de 80% e nível de significância de 5%. Os resultados foram relatados de acordo com Santesso *et al.* e apresentados por meio da tabela sumária da certeza da evidência, elaborada no *software* GRADEpro (Schünemann *et al.*, 2023), para os seguintes desfechos: diferença de média em relação à linha de base dos episódios de incontinência, da MCC e da MDP e qualidade de vida (Santesso *et al.*, 2020).

A certeza da evidência foi classificada em: 1. Certeza alta: Muita confiança de que o efeito real está próximo ao da estimativa do efeito. 2. Certeza moderada: Confiança moderada na estimativa do efeito: o efeito real provavelmente está próximo à estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente. 3. Certeza baixa: Confiança na estimativa do efeito limitada: o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito. 4. Certeza muito baixa: Muita pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito real provavelmente é substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 01/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	12/09/2024

5 RESULTADOS

5.1 ESTUDOS SELECIONADOS

Inicialmente, foram identificadas 821 publicações. Após a exclusão de 314 duplicatas e triagem pela leitura preliminar de títulos e resumos, apenas 59 publicações foram selecionadas para leitura do texto completo. Ao final, foram incluídos 7 estudos que atendiam aos critérios de inclusão, reportados em 6 publicações, além de dois ensaios clínicos sem registro. O fluxograma de seleção dos estudos incluídos está apresentado na Figura 1. A lista de estudos excluídos com suas respectivas razões está disponibilizada no Apêndice 2.

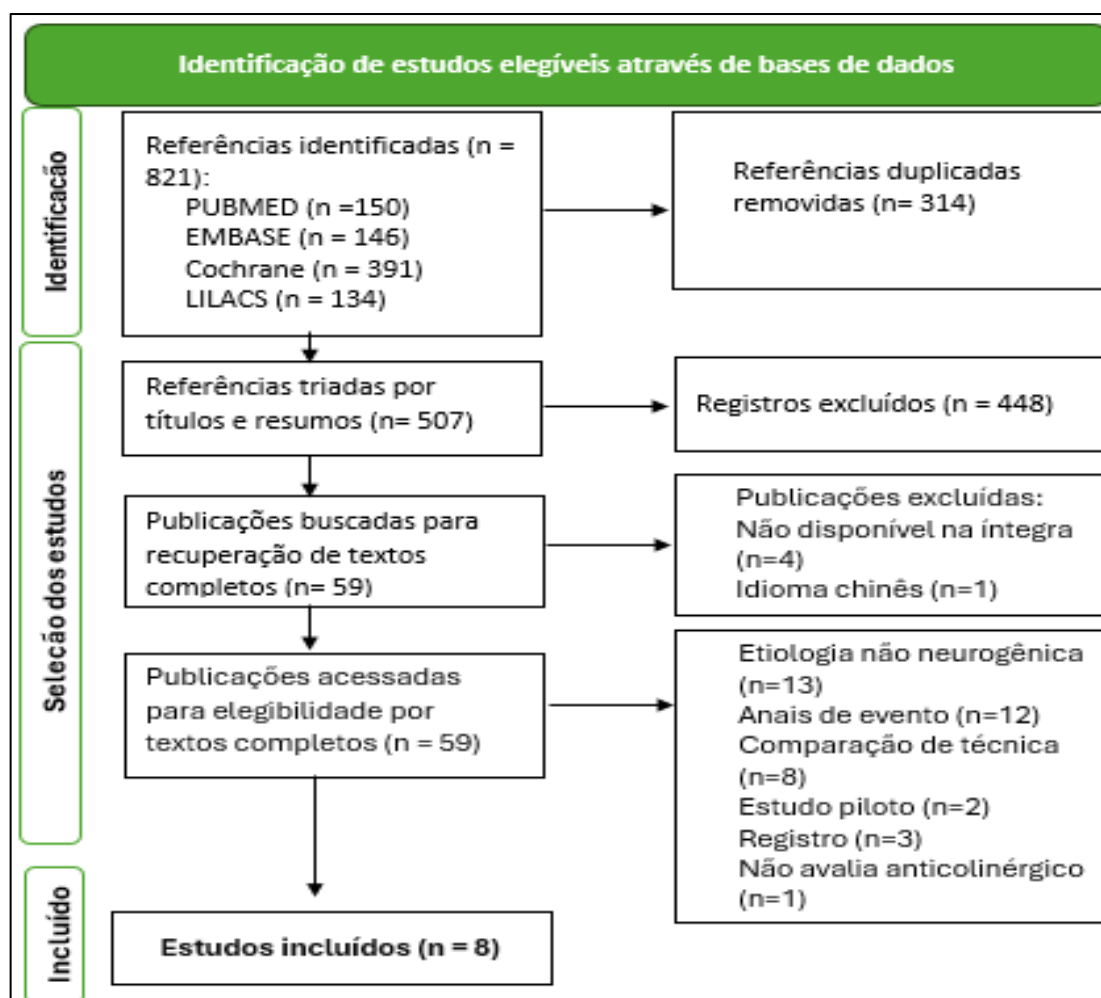


Figura 1: Fluxograma do processo de busca e seleção dos artigos, com base no PRISMA. Adaptação do fluxograma recomendado por Page et al. (2021).

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 01/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	12/09/2024

5.2 CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Os estudos incluídos na revisão, estão apresentados no Quadro 2. Um total de sete registros de ensaios clínicos foram analisados (NCT00311376; NCT00461292; NCT00575016; NCT02660138; NCT02660359; NCT02849418; NCT01600716) (Ginseberg *et al.*, 2013; Apostolidis *et al.*, 2013; Rovner *et al.*, 2013; Kennelly *et al.*, 2022; Tullman *et al.*, 2018; Honda *et al.*, 2021). Além dos registros, dois ensaios clínicos foram avaliados, porém, não foi identificado o registro dos mesmos (Ehren *et al.*, 2007; Herschon *et al.*, 2011). Esses foram publicados entre os anos 2007 a 2022. Quanto ao país de origem dos estudos, 75% dos estudos foram realizados em mais de um continente, com prevalência do continente Europeu, norte Americano, Africano e Asiático (Ginseberg *et al.*, 2013; Apostolidis *et al.*, 2013; Rovner *et al.*, 2013; Kennelly *et al.*, 2022; Tullman *et al.*, 2018). Os estudos de centro único foram desenvolvidos no Japão (Honda *et al.*, 2021) e Canadá (Herschon *et al.*, 2011). A maioria dos estudos (87,5%) avaliaram como desfechos principais o número de episódios de IU, a MCC e a MDP.

Quando à posologia de administração da TXB, as doses variavam de 50 U a 800U. Como proposta do estudo, foram extraídas as informações referentes às doses acima de 100 U. Todos os estudos incluíram população com incontinência urinária refratária à uso de anticolinérgicos. O tempo de seguimento dos estudos variou de 26 a 60 semanas, porém, todos os estudos realizaram avaliação dos desfechos na semana 6, considerada então o ponto marco de extração das variáveis para análise. Além disso, todos os estudos possuíram como etiologia para a incontinência urinária apenas causas neurogênicas.

Os estudos foram patrocinados, no entanto, os conflitos de interesses foram declarados pelos autores (Quadro 4). Foram incluídos participantes de ambos os sexos, maiores de 18 anos e com incontinência urinária refratária à uso de anticolinérgico, de etiologia neurogênica. Na primeira inclusão, antes da randomização, alguns pacientes permaneceram utilizando medicações anticolinérgicas. O uso do medicamento também foi permitido em alguns estudos após o início da intervenção para os grupos placebo e TXB. Em todos os estudos, as intervenções foram administradas por via muscular, no músculo detrusor da bexiga, poupando o músculo trígono vesical. Mais informações sobre as características dos estudos incluídos podem ser observadas nas tabelas 1 a 4.

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 01/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	12/09/2024

Quadro 4 - Estudos analisados segundo autores, ano, registro de ensaio clínico, objetivo, local de realização e tempo de seguimento.

AUTOR, ANO	NCT	OBJETIVO	LOCAL	REFRATÁRIO À ANTICOLINÉRGICO	TEMPO SEGUIMENTO EM SEMANAS
Ginsberg, et al., 2013	NCT00311376 NCT00461292	Avaliar a eficácia e a segurança da onabotulinumtoxinA para o tratamento da hiperatividade detrusora neurogênica (NDO) em subpopulações de etiologia (esclerose múltipla (EM) ou lesão da medula espinhal (LME) e anticolinérgicos concomitantes (uso/não uso)	ESTADOS UNIDOS	SIM	52
Apostolidis, et al., 2013	NCT00575016	Explorar a eficácia e segurança de uma variedade de doses de onabotulinumtoxinA (50, 100 e 200 U) em pacientes com LME com IU devido a NDO que não foram adequadamente tratados com anticolinérgicos.	Turquia, Grécia, Sérvia, Líbano, Egito e Índia	SIM	54
Rovner et al, 2013	NCT00311376 NCT00461292	Avaliar o efeito da onabotulinumtoxinA nos resultados urodinâmicos em pacientes com IU devido à NDO.	Brasil, Canadá, França, Itália, Nova Zelândia, Portugal, Singapura, África do Sul, Espanha, Tailândia, Reino Unido, Estados Unidos / Austrália, Áustria, Bélgica, Canadá, República Tcheca, França, Alemanha, Nova Zelândia, Polônia, Federação Russa, Eslováquia, Ucrânia, Reino Unido, Estados Unidos	SIM	52

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 01/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	12/09/2024

Ehren et al, 2007	-	Avaliar o efeito de uma única injeção de 500 U de BTX-A; Dysport no uso de medicação oral de resgate, complacência da bexiga, continência e qualidade de vida em um estudo randomizado, controlado por placebo e duplo-cego em pacientes com incontinência devido à hiperatividade neurogênica do detrusor.	Não apresenta	SIM	26
Kennelly et al, 2022	NCT02660138 NCT02660359	Avaliar a eficácia e a segurança da abobotulinumtoxinA para hiperatividade neurogênica do detrusor	ÁSIA EUROPA OCEANIA AMÉRICAS	SIM	12
Honda et al, 2021	NCT02849418	Avaliar a eficácia e a segurança do tratamento com toxina botulínica (onabotulinumtoxinA 200 unidades) para pacientes japoneses com hiperatividade neurogênica do detrusor causada por lesão da medula espinhal ou esclerose múltipla.	JAPÃO	SIM	48
Tullman et al, 2018	NCT01600716	Avaliar a eficácia e a segurança da onabotulinumtoxinA 100 U em pacientes não cateterizados com esclerose múltipla (EM) com incontinência urinária (IU) devido à hiperatividade neurogênica do detrusor (NDO).	América do Norte e Europa	SIM	52
Herschorn et al., 2011	-	Determinamos a eficácia da onabotulinumtoxinA para hiperatividade neurogênica do detrusor secundária a lesão da medula espinhal ou esclerose múltipla.	CANADÁ	SIM	60

Fonte: Os autores (2024).

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 01/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	12/09/2024

Tabela 1 - Estudos analisados segundo número de participantes, média de idade total e por grupos, sexo.

AUTOR, ANO	NCT	N	MÉDIA IDADE TOTAL (S)	SEXO FEMININO	SEXO MASCULINO	MÉDIA DE IDADE INTERVENÇÃO 1	MÉDIA DE IDADE INTERVENÇÃO 2	MÉDIA DE IDADE CONTROLE
Ginsberg, et al., 2013	NCT00311376 NCT00461292	691	45,9 (12,44)	400(57,89)	291 (42,11)	45,85 (12,54)	45,60 (12,18)	46,23 (12,58)
Apostolidis, et al., 2013	NCT00575016	73	-	10	63	-	-	-
Rovner et al, 2013	NCT00311376 NCT00461292	691	45,91 (13,2)	400(57,89)	291 (42,11)	45,9 (13,3)	45,6 (13,0)	46,2 (13,3)
Ehren et al, 2007	-	31	36 (2,1)	14	17	-	-	-
Kennelly et al, 2022	NCT02660138 NCT02660359	485	42,4	190	295	42 (23)	42 (18)	43 (21)
Honda et al, 2021	NCT02849418	21	49,1 (15,93)	4	17	50,9 (14,12)	-	47,2 (18,29)
Tullman et al, 2018	NCT01600716	144	51,6 (10,3)	127	17	51,5 (10,4)	-	51,7 (10,3)
Herschorn et al., 2011	-	57	42,8	23	34	42 (13,3)	-	43,7 (14,3)

Fonte: Os autores (2024).

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 01/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	12/09/2024

Tabela 2 - Características de linha de base relacionadas aos desfechos miccionais episódios de incontinência e MCC.

AUTOR, ANO	NCT	N	MÉDIA DE EPISÓDIOS INCONTINÊNCIA		CAPACIDADE MÁXIMA CISTOMÉTRICA (ml)			
			Intervenção		Intervenção		Controle	
			1	2	1	2		
Ginsberg, et al., 2013	NCT00311376 NCT00461292	691	32,33 (21,09)	31,18 (17,45)	31,49 (23,03)	-	-	-
Apostolidis, et al., 2013	NCT00575016	73	28,8 (20,26)	37,8 (27,63)	24,6 (9,08)	214,2 (96,56)	161,6 (66,13)	189,8 (103,56)
Rovner et al, 2013	NCT00311376 NCT00461292	691	32,4 (21,1)	31,1 (17,5)	31,5 (23,0)	252,2 (146,4)	250,2 (151,4)	253,5 (141,9)
Ehren et al, 2007		31	-	-	-	280,17 (140,82)	-	242,98 (76,99)
Kennelly et al, 2022	NCT02660138 NCT02660359	485	29 (18)	26 (20,5)	28 (18,3)	Mediana 249 (211)	Mediana 216,5 (187,5)	Mediana 198 (188)
Honda et al, 2021	NCT02849418	21	3,91 (2,034)	-	5,17 (2,626)	251,64 (131,76)	-	241,15 (121,514)
Tullman et al, 2018	NCT01600716	144	4,18(3,17)	-	4,32(2,42)	246,4 (138,5)	-	245,7 (133,9)
Herschorn et al., 2011		57	5,6 (7,6)	-	5,7 (7,7)	321,17 (289,81)	-	259,67 (180,12)

Fonte: Os autores, 2024.

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 01/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	12/09/2024

Tabela 3: Características de linha de base relacionadas ao desfecho miccional pressão máxima do detrusor (cmH₂O).

AUTOR, ANO	NCT	N	PRESSÃO MÁXIMA DO DETRUSOR			PRESSÃO MÁXIMA DO DETRUSOR CONTROLE
			INTERVENÇÃO 1	INTERVENÇÃO 2	INTERVENÇÃO 3	
Ginsberg, et al., 2013	NCT00311376 NCT00461292	691	-	-	-	-
Apostolidis, et al., 2013	NCT00575016	73	62,9 (72,05)	54,2 (41,47)	52,7 (39,51)	45,9 (36,82)
Rovner et al, 2013	NCT00311376 NCT00461292	691	45 (35,1)	51,5 (37,3)	-	47,3 (35,8) / 56,1 (42,0)
Ehren et al, 2007		31	68,55 (26,76)	-	-	57,27 (19,8)
Kennelly et al, 2022	NCT02660138 NCT02660359	485	53 (41)	50 (35)	-	52,5 (43)
Honda et al, 2021	NCT02849418	21	44,91 (31,77)	-	-	51,51 (28,595)
Tullman et al, 2018	NCT01600716	144	35,9 (34,9)	-	-	36,1 (37,2)
Herschorn et al., 2011		57	59,5 (28,51)	-	-	74 (45,23)

Fonte: Os autores (2024).

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 01/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	12/09/2024

Tabela 4 - Características de linha de base relacionadas ao desfecho Qualidade de Vida, mensurada conforme escores determinado pelo i I-QOL.

AUTOR, ANO	NCT	N	Qualidade de vida (I-QOL)			Qualidade de vida (I-QOL)
			Intervenção 1	Intervenção 2	Intervenção 3	Controle
Ginsberg, et al., 2013	NCT00311376 NCT00461292	691	35,37 (18,89)	33,87 (19,24)	-	35,31 (18,3)
Apostolidis, et al., 2013	NCT00575016	73	-	-	-	-
Rovner et al, 2013	NCT00311376 NCT00461292	691	-	-	-	-
Ehren et al, 2007	-	31	-	-	-	-
Kennelly et al, 2022	NCT02660138 NCT02660359	485	30,7 (30,7)	33 (31,8)	-	36,9 (31,8)
Honda et al, 2021	NCT02849418	21				
Tullman et al, 2018	NCT01600716	144	32,4 (16,3)	-	-	34,2 (21,2)
Herschorn et al., 2011	-	57	39,4	-	-	46,8

Fonte: Os autores (2024).

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 01/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	12/09/2024

A dose escolhida para a realização dos ensaios clínicos variou de 50 a 800 U. Desta forma, priorizou-se avaliar doses acima de 100 U, realizando sub análises por grupos. No quadro XX abaixo estes resultados podem ser apresentados (Quadro 5).

Quadro 5 - Características dos estudos por dose dos grupos de intervenção.

AUTOR, ANO	NCT	DOSE INTERVENÇÃO 1	N	DOSE INTERVENÇÃO 2	N	COMPARADOR	N
Ginsberg, et al., 2013	NCT00311376 NCT00461292	200 U	227	300 U	223	PLACEBO	241
Apostolidis, et al., 2013	NCT00575016		17	100 U	21		16
Rovner et al, 2013	NCT00311376 NCT00461292	300 U	223	200 U	227		241
Ehren et al, 2007	-	500 U	17	-	-		10
Kennelly et al, 2022	NCT02660138 NCT02660359	800 U	161	600 U	162		162
Honda et al, 2021	NCT02849418	200 U	11	-	-		10
Tullman et al, 2018	NCT01600716	100 U	66	-	-		78
Herschorn et al., 2011	-	300 U	28	-	-		29

Fonte: Os autores (2024).

5.3 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

O risco de viés para a maioria dos estudos foi classificado como com algumas preocupações, conforme demonstrado nas figuras 2 e 3. Os desfechos avaliados foram: melhora clínica, qualidade de vida e eventos adversos (Figura 2 e 3).

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 01/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	12/09/2024

ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall		
1	Ehren et al. 2007	BTX	Placebo	NA	1	+	!	+	+	-	-	+	Low risk
2	Herschorn et al. 2011	BTX	Placebo	NA	1	+	+	+	+	+	+	+	Some concerns
3	Aposlidis et al. 2013	BTX	Placebo	NA	1	+	!	+	+	+	!	+	High risk
4	Rovner et al. 2013	BTX	Placebo	NA	1	!	+	+	+	+	!	+	
5	Ginsberg et al. 2013	BTX	Placebo	NA	1	!	+	+	+	+	!	+	
6	Tullman et al. 2018	BTX	Placebo	NA	1	!	!	+	+	+	!	+	
7	Honda et al. 2021	BTX	Placebo	NA	1	+	!	+	+	+	!	+	
8	Kennelly et al. 2022	BTX	Placebo	NA	1	+	+	+	+	+	+	+	

+ Low risk
 ! Some concerns
 - High risk

D1 Randomisation process
 D2 Deviations from the intended interventions
 D3 Missing outcome data
 D4 Measurement of the outcome
 D5 Selection of the reported result

Figura 2 - Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados, conforme ferramenta Risk of Bias (RoB 2) da Cochrane.

Fonte: Os autores (2024).

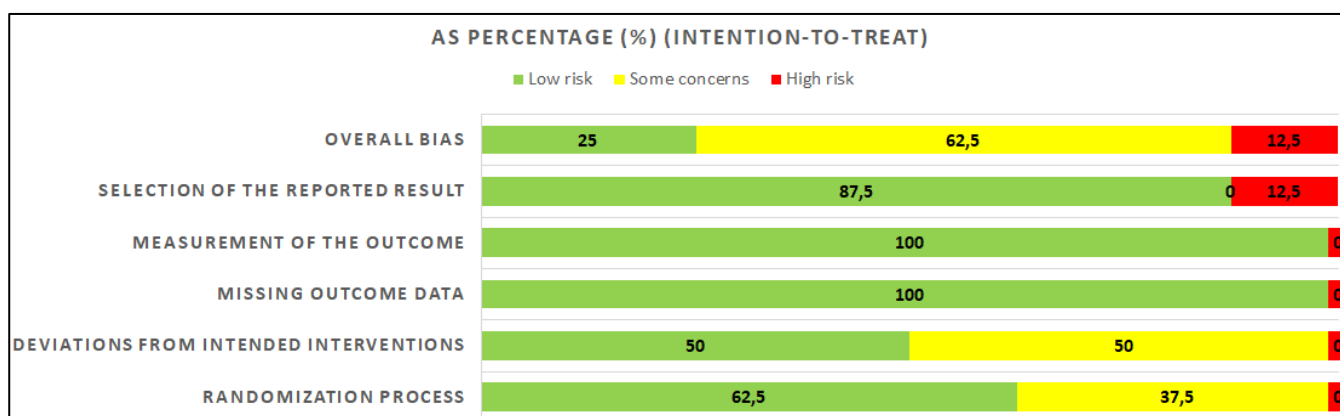


Figura 3 - Apresentação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados, conforme ferramenta Risk of Bias (RoB 2) da Cochrane.

Fonte: Os autores (2024).

O risco de viés foi mais percebido nos domínios 1 e 2, correspondentes aos vieses de randomização (Rovner *et al.*, 2013; Ginsberg *et al.*, 2013; Tullman *et al.*, 2018) e desvios das intervenções planejadas (Ehren *et al.*, 2007; Aposlidis *et al.*, 2013; Honda *et al.*, 2021; Tullman *et al.*, 2018), muitas vezes relacionado à ausência de informações completas relacionadas aos métodos dos estudos.

Apenas um estudo apresentou alto risco de viés, com possível viés na seleção dos resultados relatados (Ehren *et al.*, 2007).

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 01/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	12/09/2024

5.4 SÍNTESE DOS RESULTADOS DOS DESFECHOS AVALIADOS

5.4.1 Desfechos Primários

Quanto aos desfechos miccionais, foi observada uma redução dos episódios de incontinência significativamente maior nos grupos de intervenção em relação ao placebo, independente da dose, conforme observado nos valores de diferença média em relação à linha de base na Tabela 5.

Tabela 5 - Redução média do número de episódios de incontinência urinária (Média e desvio padrão).

AUTOR, ANO	Intervenção 1		Intervenção 2		Placebo
Apostolidis, et al., 2013	-15,8 (18,01)*		-14,1* (23,9)		-8,6 (8,12)*
Rovner et al, 2013	-21,3 (21,64)*	P < 0.001	-21,35(21,02)*	P < 0.001	-10,5(17,74)*
Ehren et al, 2007		P < 0.001	-	-	
Kennelly et al, 2022	-23,6 (1,3)*	P < 0.001	-22,7 (1,3)*	P < 0.001	-12,7 (1,3)*
Honda et al, 2021	-3,2 (0,91)**		-		-0,18 (0,96)**
Tullman et al, 2018	-4,3(4,14)**	<0,001			-1,6(-3,15)**
Herschorn et al., 2011	1,31 (1,25)**	P < 0.001			4,76 (2,91)**

*Epiódios por semana; **Episódios por dia

Fonte: Os autores (2024).

Na meta-análise realizada por subgrupos de doses da TXB, os resultados direcionam para conduta favorável ao uso da TXB. O resultado foi estatisticamente significativo ($p < 0,00001$), revelando que o uso da TXB apresentou uma redução média de -6,78 episódios miccionais comparada ao grupo placebo. O IC 95% variou de -8,21 a -5,35. O resultado da meta-análise sugere que a intervenção estudada está associada a uma maior probabilidade de melhora clínica nesse desfecho episódios de incontinência. Esses dados podem ser observados na figura 4.

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 01/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	12/09/2024

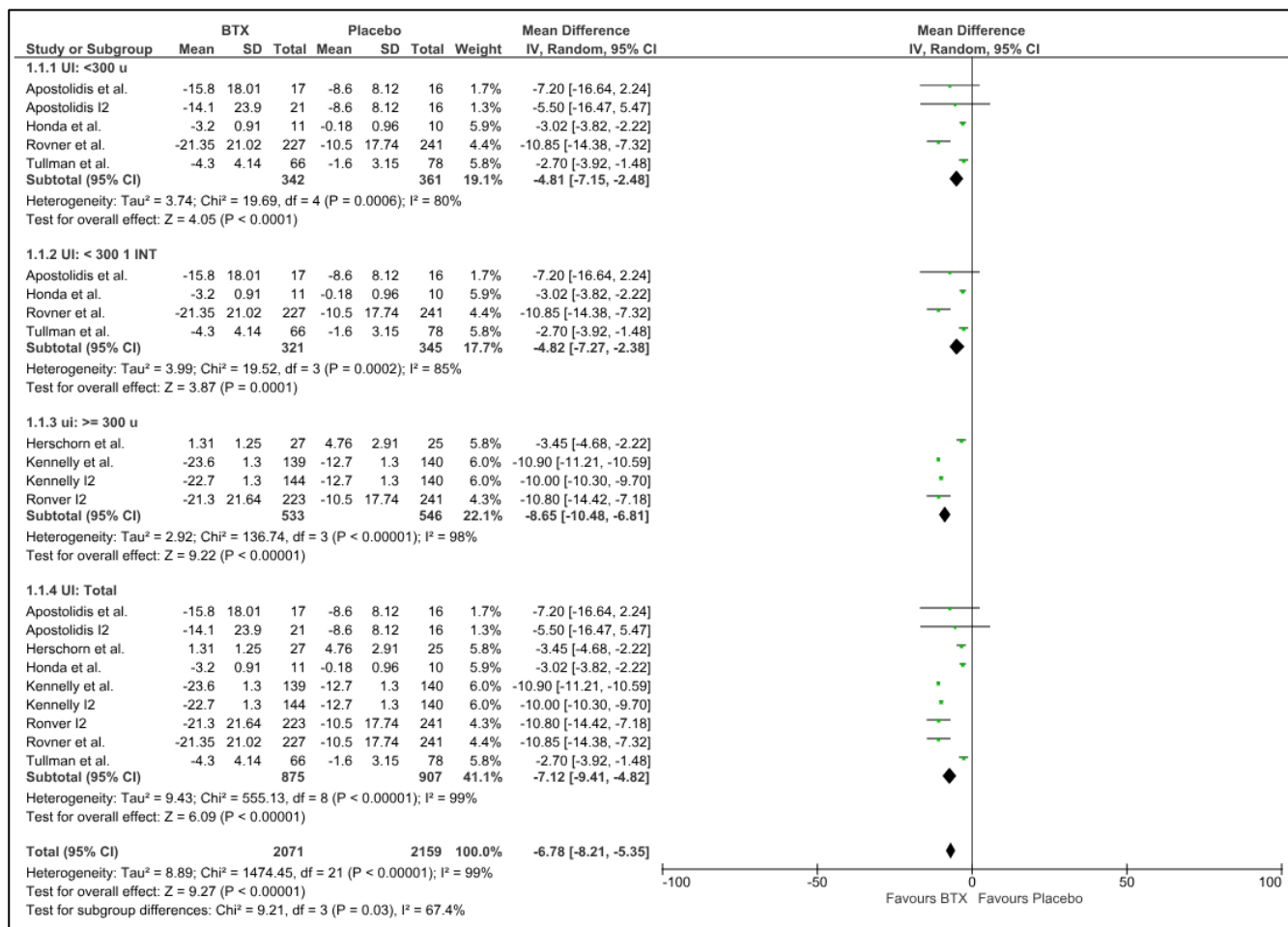


Figura 4 - Meta-análise referente ao desfecho episódios de incontinência (UI), toxina botulínica *versus* placebo. **Fonte:** Os autores (2024).

Todos os estudos apresentaram aumento da MCC nos grupos intervenção, independente da dose da TXB, em relação a diferença média comparada à linha de base.

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 01/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	12/09/2024

Tabela 6 - Diferença média do aumento da capacidade cistométrica máxima (ml).

AUTOR, ANO	Intervenção 1		Intervenção 2		Placebo
Apostolidis, et al., 2013	183,7 (197,63)		220,1 (183,05)		117,4 (173,51)
Rovner et al, 2013	163,1 (176,2)	p<0,00 1	153,6 (167,8)	p<0,00 1	11,9 (134,3)
Ehren et al, 2007	463,64 (147,34)	p<0,00 1	-	-	245,45 (96)
Kennelly et al, 2022	175,8 (13,7)	p<0,00 1	164,6 (13,6)	p<0,00 1	-4 (13,9)
Honda et al, 2021	159,57 (37,82)		-	-	59,32 (39,67)
Tullman et al, 2018	127,2 (146,52)	<0,001	-	-	-1,8(98,68)
Herschorn et al., 2011	536,33 (250,07)	0,0002	-	-	247,33 (169,02)

Fonte: Os autores (2024).

Na meta-análise realizada por subgrupos de doses da TXB quanto a MCC, os resultados direcionam para conduta favorável ao uso da TXB. O resultado foi estatisticamente significativo ($p < 0,00001$), revelando que o uso da TXB apresentou um aumento da MCC média em 154,93 ml, com IC 95% variando de 147,10 a 162,75. O resultado da meta-análise sugere que a intervenção estudada está associada a uma maior probabilidade de melhora clínica nesse desfecho. Esses dados podem ser observados na figura abaixo.

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 01/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	12/09/2024

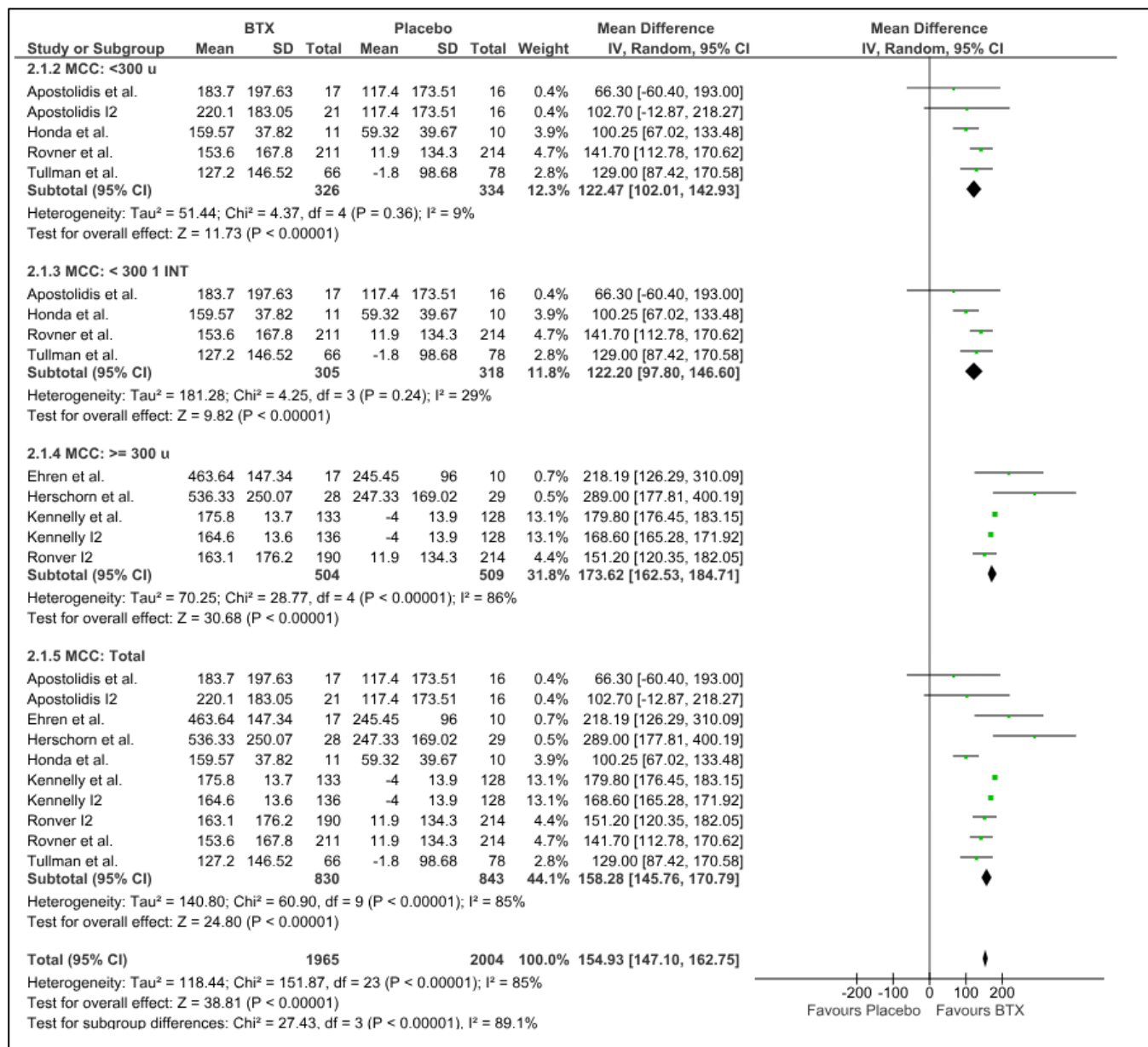


Figura 5 – Meta-análise referente ao desfecho capacidade máxima cistométrica (MCC), TXB versus placebo.
Fonte: Os autores (2024).

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 01/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	12/09/2024

Tabela 7 - Diferença média de redução da pressão máxima do detrusor (cmH₂O).

AUTOR, ANO	Intervenção 1	p	Intervenção 2	p	Placebo
Apostolidis, et al., 2013	-33 (58,06)		-29,4 (39,67)		-2,1 (27,65)
Rovner et al, 2013	-30,1 (35,4) N=62	p<0,001	-32,4 (40,9) N=70	p<0,001	1,1 (42,6) N=171
Ehren et al, 2007	15,64 (13,57)	p<0,001	-	-	46,55 (20,97)
Kennelly et al, 2022	-35,4 (2,2) N=122		-33,1 (2,2) N=125		-4,9 (2,3) N=112
Honda et al, 2021	-20,79 (5,22)		-	-	-0,17(4,52)
Tullman et al, 2018	-27,8 (-30,67)	p<0,001		-	-0,5(33,34)
Herschorn et al., 2011	32,33 (23,87)	0,0001		-	84,33 (39,31)

Fonte: Os autores (2024).

Os resultados da meta-análise realizada em relação à pressão máxima do detrusor evidenciaram que houve uma redução significativa dessa pressão, o que implica em melhora clínica com o uso da TXB. Houve uma redução média de 28,07 cmH₂O, com IC 95% -29,43 a -26,70.

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 01/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	12/09/2024

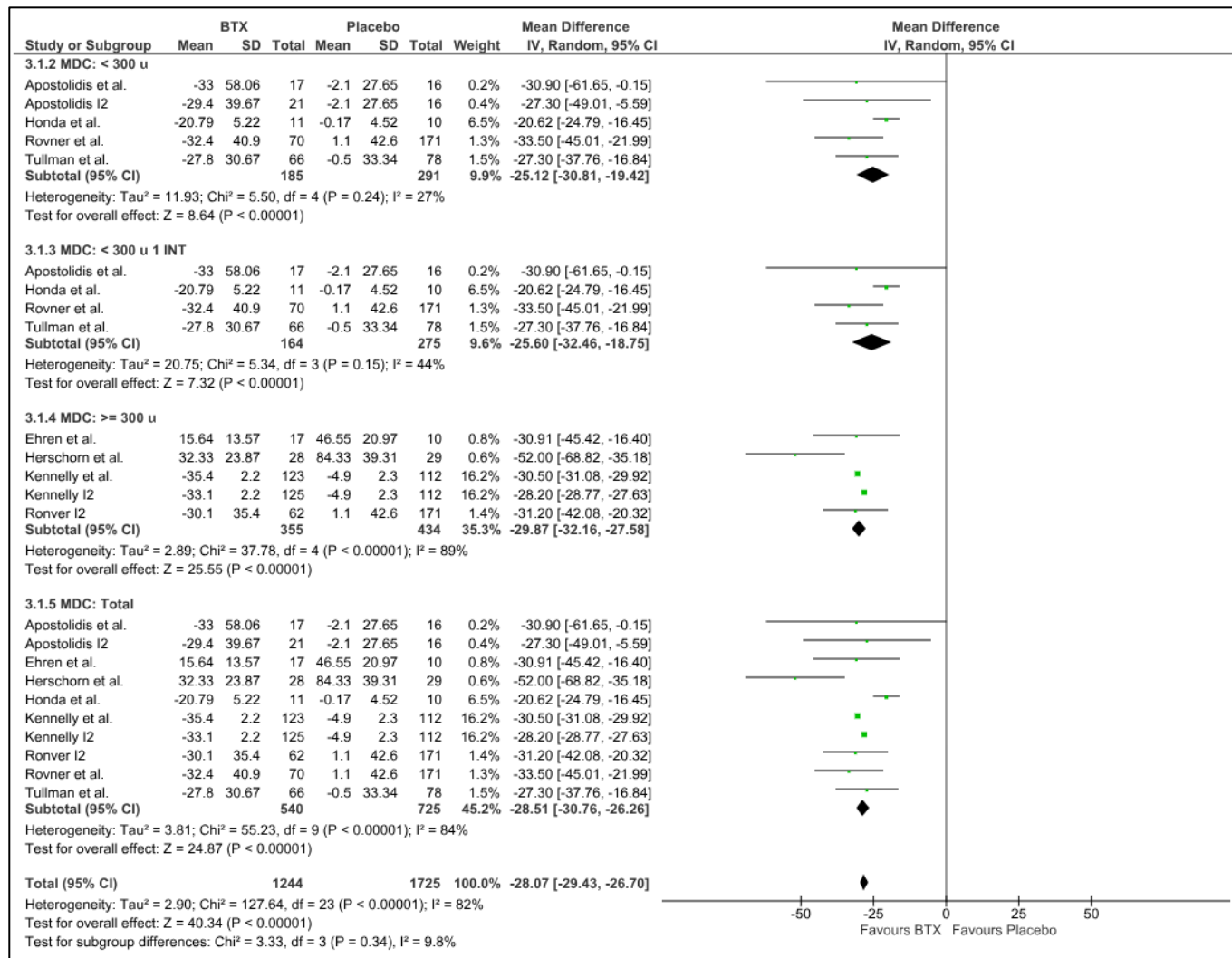


Figura 6 – Meta-análise referente ao desfecho pressão máxima do detrusor, TXB *versus* placebo.
Fonte: Os autores (2024).

Quanto ao desfecho de segurança, este foi mensurado pelos eventos adversos apresentados nos estudos. Os eventos adversos foram subdivididos em eventos adversos graves e outros eventos. O quadro a seguir apresenta a frequência absoluta e percentagem desses eventos.

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 01/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	12/09/2024

Tabela 8 - Frequência absoluta e relativa dos episódios de eventos adversos graves e não graves.

AUTOR, ANO	NCT	EVENTOS ADVERSOS NÃO GRAVES			EVENTOS ADVERSOS GRAVES		
		INT 1	INT 2	PLACEBO	INT 1	INT 2	PLACEBO
Ginsberg, et al., 2013	NCT0031137 6 NCT0046129 2	192 (85,0)	181 (83,8)	174 (74,0)	28 (12,4)	36 (16,7)	27 (11,5)
Apostolidis, et al., 2013	NCT0057501 6	11 (64,71)	17 (80,95)	13 (81,25)	2 (11,80)	2 (9,5)	1 (6,3)
Rovner et al, 2013	NCT0031137 6 NCT0046129 2	181 (83,8)	192 (85)	174 (74,0)	36 (16,7)	28 (12,4)	27 (11,5)
Ehren et al, 2007	-	0	-	1	0	-	-
Kennelly et al, 2022	NCT0266013 8 NCT0266035 9	68 (42)	74 (46)	66 (41)	6 (4)	9 (6)	4 (3)
Honda et al, 2021	NCT0284941 8	8 (73)	-	5 (50)	1 (9)	-	1 (10)
Tullman et al, 2018	NCT0160071 6	45 (68,2)	-	38 (48,7)	7 (10,61)	-	3 (3,85)
Herschorn et al., 2011	-	70	-	48	-	-	-

Fonte: Os autores (2024).

5.4.2 Desfechos Secundários

Os resultados do desfecho secundário de qualidade de vida, avaliado pela escala I-QOL, podem ser observados no Tabela 9.

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 01/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	12/09/2024

Tabela 9 - Diferença média do escore de qualidade de vida segundo escala I-Qol.

AUTOR, ANO	NCT	INTERVENÇÃO 1	INTERVENÇÃO 2	CONTROLE
Ginsberg, et al., 2013	NCT00311376 NCT00461292	25,90 (26,24)*	29,39 (26,06)*	11,15 (19,10)
Kennelly et al, 2022	NCT02660138 NCT02660359	22,2 (1,7)*	22,1 (1,8)*	7,1 (1,8)
Tullman et al, 2018	NCT01600716	40,39 (26,5)*	-	9,92 (15,86)

*p<0,001

Fonte: Os autores (2024).

Dois estudos não avaliaram a qualidade de vida (Apostolidis, et al., 2013; Rovner et al, 2013); dois estudos utilizaram outra escala de avaliação, denominada *Qualiveen questionnaire* (Ehren et al, 2007) e TBS (Honda et al, 2021), trazendo dados qualitativos e fragmentados em domínios. Um estudo utilizou a escala I-Qol, porém não apresentou em seus resultados os dados de comparação dos escores, apenas informou que a qualidade de vida foi significativamente melhor no grupo intervenção, comparado ao grupo controle (Herschorn et al., 2011).

Os resultados da meta-análise realizada em relação ao desfecho de qualidade de vida evidenciaram que a intervenção representou uma melhora significativa da qualidade de vida, com uma diferença média do escore de qualidade de vida de 15,32 pontos, com IC 95% 14,45 a 16,19.

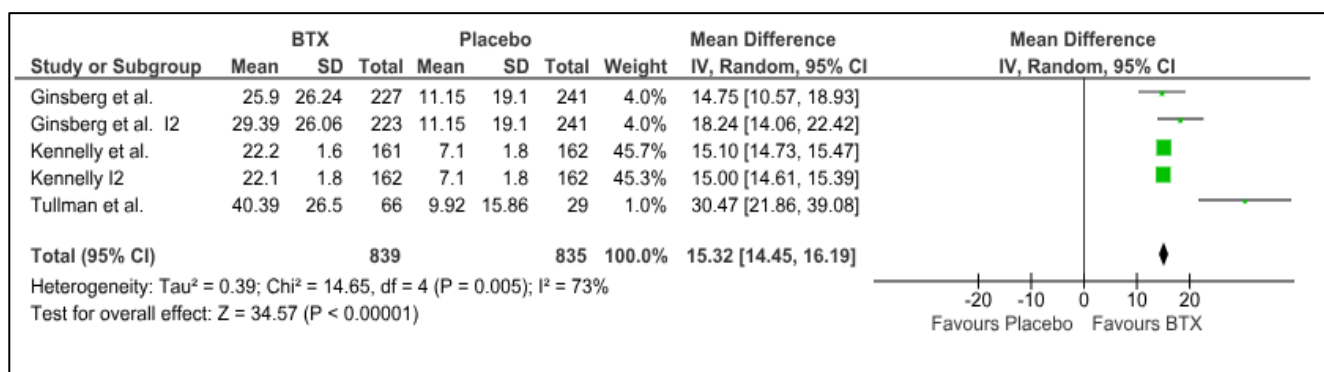


Figura 5 – Meta-análise referente ao desfecho qualidade de vida (I-Qol), TXB versus placebo.

Fonte: Os autores (2024).

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 01/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	12/09/2024

5.5 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Após aplicação e interpretação do método GRADE, verificou-se que os estudos selecionados apresentaram variação de alta certeza para o desfecho de qualidade de vida, moderada para os desfechos de MCC e MDP, e muito baixa certeza para o desfecho número de episódios de IU.

Para os desfechos miccionais avaliados, apesar de considerar um efeito positivo para o uso da TXB, os principais problemas encontrados foram quanto à imprecisão e inconsistência.

A inconsistência foi evidenciada para os desfechos estudados, pois houve heterogeneidade nas meta-análises realizadas, o que não foi explicada pela análise de subgrupos por doses da TXB. Houve variabilidade das estimativas pontuais e divergência da sobreposição dos intervalos de confiança. Não houve rebaixamento da certeza da evidência por evidência indireta, para nenhum dos desfechos, pois os participantes não diferiram do público-alvo, a intervenção foi a de interesse e não foram usados desfechos substitutos.

Quanto ao desfecho de qualidade de vida, foi considerado um efeito positivo em relação à qualidade de vida, com alta certeza para o conjunto final da evidência. A tabela 10 apresenta a sumarização destes resultados.

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 08/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	14/08/2024

Tabela 10 - Avaliação da qualidade da evidência, segundo avaliação do GRADE.

Nº de estudos	Delineamento dos estudos	Risco de viés	Certeza da evidência				Nº de intervenções*		Efeito DM absoluta (IC 95%)	Certeza	Importância
			Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	BTX	Placebo			
Incontinência Urinária (Episódios por semana)											
9	ECR	Não Grave	Muito grave ^a	Grave ^b	Não Grave	Associação forte	2	2	7,12 (9,41 - 4,82)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICA
Capacidade cistométrica máxima (ml)											
10	ECR	Não Grave	Grave ^c	Grave ^d	Não Grave	Associação forte	2	2	154,93 (145,76 - 170,79)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
Pressão máxima do detrusor (cm H2O)											
10	ECR	Não Grave	Grave ^d	Grave	Não Grave	Associação forte	2	2	28,07 (29,43 - 26,7)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
Qualidade de Vida (escore I-QoL)											
5	ECR	Não Grave	Não Grave	Não Grave	Não Grave	Associação muito forte	2	2	15,32 (14,45 - 16,19)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 08/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	14/08/2024

6 DISCUSSÃO

Para todos os desfechos, foi evidenciado que o uso da TXB tipo A significou melhora clínica, com a redução dos episódios de incontinência, aumento da MCC, o que significa aumento da capacidade da bexiga, e redução da pressão máxima de contração do músculo detrusor. Todas estas avaliações foram realizadas para um corte no seguimento de tratamento na semana 6. O que significa que o efeito da TXB foi eficaz durante este período avaliado (Ehren *et al.*, 2007; Apostolidis *et al.*, 2013; Herschorn *et al.*, 2011; Honda *et al.*, 2021; Tullman *et al.*, 2018; Herschorn *et al.*, 2011; Rovner *et al.*, 2013; Ginsberg *et al.*, 2013).

Alguns estudos conseguiram avaliar o efeito positivo da TXB se estender por mais tempo, como no estudo realizado com pacientes com esclerose múltipla, em que a onabotulinumtoxinA foi bem tolerada e fornece melhora clinicamente benéfica por até 9 meses (Herschorn *et al.*, 2011).

Quanto ao desfecho de segurança, apesar das manifestações de eventos adversos serem ligeiramente maiores nos grupos de intervenção em todos os estudos avaliados, a maioria destas manifestações foram classificadas como leve e moderada. Nos casos de eventos adversos graves, os mesmos estavam relacionados à episódios de infecções no trato urinário, sendo estas sintomáticas ou não e de repetição ou não (Honda *et al.*, 2021). O perfil de segurança da onabotulinumtoxin A foi comparável entre os grupos de tratamento, com uma incidência semelhante de eventos adversos e eventos adversos graves (Apostolidis *et al.*, 2013).

Alguns eventos adversos observados foram hematúria, retenção urinária, hemorragia da bexiga urinária, disreflexia autonômica e epididimite. É importante que os profissionais de saúde considerem os riscos potenciais e comuniquem os aos pacientes ao discutir onabotulinumtoxinA como uma opção de tratamento (Tullman *et al.*, 2018).

Uma limitação observada foi o impacto nos resultados do uso concomitante de antimuscarínicos durante os protocolos de estudo. Preocupações de deixar pacientes em placebo sem tratamento para incontinência levaram à inclusão da medicação atual em alguns protocolos. Durante os estudos, outros pacientes receberam doses de antimuscarínicos para controle de sintomas, seja no grupo controle ou intervenção. Estudo infere que aparentemente os antimuscarínicos concomitantes não influenciaram as diferenças detectadas nas medidas de resultado (Herschorn *et al.*, 2011).

Outra limitação observada está relacionada ao desfecho primário frequência de episódios de incontinência ser registrado em um diário de micção, o que exige que os pacientes preencham o diário com precisão. No entanto, diários de micção são comumente usados para avaliar os sintomas de micção e são

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 08/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	14/08/2024

recomendados pela *Internacional Continence Society* para essa finalidade em adultos. Uma das estratégias utilizadas por um dos estudos avaliados foi utilizar um diário de 3 dias, que parece ser a duração ideal, pois é mais confiável do que diários de duração mais curta (Herschorn *et al.*, 2011).

Dois estudos apontaram como limitações o pequeno tamanho da amostra devido a dificuldades com recrutamento, devido a etiologia da bexiga hiperativa neurogênica (Honda *et al.*, 2021; Apostildes *et al.*, 2013).

Um acompanhamento mais longo para pacientes tratados com a TXB tipo A seria necessário para avaliar completamente a eficácia a longo prazo em tratamentos repetidos e para determinar se as taxas de descontinuação e falha do tratamento ao longo do tempo são semelhantes às aquelas relatadas para a semana seis (Kennelly, 2022)

Em relação a limitações metodológicas, uma limitação desta análise foi que a pressão máxima do detrusor foi medida apenas no primeiro IDC e não no final da fase de enchimento, e é possível que a pressão possa ter sido maior em alguns pacientes no final da fase de enchimento. Portanto, o efeito do tratamento na pressão do detrusor pode ter sido subestimado (Rovner *et al.*, 2013; Ginsberg *et al.*, 2013).

Visto a fragilidade considerada em alguns estudos, além dos dados avaliados refletirem resultados do acompanhamento por 6 semanas, o que pode não refletir a evolução de longo prazo da incontinência urinária, recomendar-se-ia que o acompanhamento dos pacientes em tratamento com a TXB tipo A fosse realizado para o monitoramento da manutenção de sua eficácia, com acompanhamento por períodos mais prolongados.

Além disso, considerar o uso de populações ampliadas e com etnias divergentes em novas pesquisas, para que os resultados possam representar a aplicabilidade real do medicamento.

A padronização do uso de técnicas de administração da TXB (quantas aplicações e de quantos mililitros), além da diluição, reduziria possíveis conflitos de avaliação. Além disso, é importante considerar a necessidade de uma avaliação econômica aprofundada, considerando fatores que podem impactar na decisão da incorporação da tecnologia, como o custo para a realização do procedimento de cistoscopia, procedimento necessário para a administração da medicação, além dos riscos que este procedimento pode incrementar ao paciente.

Outro critério importante a ser considerado, foi em relação à técnica de administração da TXB. Os estudos avaliados nesta análise realizaram a técnica poupando o músculo trígono vesical. Porém, durante levantamento da literatura disponível, foi evidenciado que muitos estudos realizaram a comparação das técnicas, indicando resultados mais eficazes ao considerar a associação de aplicação nas duas musculaturas.

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 08/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	14/08/2024

A relevância do estudo se justifica pelo fato da prevalência de bexiga hiperativa neurogênica ainda ser pouco definida. Um estudo mostrou que a prevalência da IU 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 (Ruffion *et al.*, 2013). Alguns pacientes com disfunção neurogênica do trato urinário inferior apresentam sintomas que se relacionam com dificuldades de armazenamento da urina (Brasil, 2020). Esses podem apresentar aumento da frequência de micção, urgência miccional e IU. O presente estudo mostrou que o uso da TXB de 100 a 200U foi eficaz na redução da IU, aumento da MCC e diminuição da pressão no músculo detrusor.

A gravidade e a natureza da bexiga neurogênica dependem de muitos fatores, incluindo o local, a extensão e a evolução da lesão neurológica (Brasil, 2020). A IU de causa neurológica pode surgir como resultado da hiperatividade da bexiga, disfunção dos esfíncteres uretrais ou uma combinação dos dois (NICE, 2012).

7 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Não foi realizado estudo de custo-efetividade e de impacto orçamentário da tecnologia demandada. A meta-análise dos desfechos primários foi realizada por subgrupo, devido a variação dos estudos na aplicação da TXB nos pacientes. Por meio desta estratégia de análise, comprovou-se que as dosagens de 100 a 200 U tiveram resultados mais consistentes e menos heterogêneos. Informações prévias da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no SUS mostrou que que 40% dos pacientes com bexiga hiperativa tratados atualmente com anticolinérgicos orais ou outro tipo de tratamento passarão a utilizar a TXB (Brasil, 2012). O relatório ainda estimou um impacto orçamentário negativo até o ano 4, quando o tratamento atual passa a ter menores custos anuais. Ao final de 10 anos, o custo incremental seria de R\$ 193.911.745,00 (Brasil, 2012). Informações mais atuais sobre o custo benefício do uso da TXB no tratamento de pacientes com bexiga hiperativa neurogênicos são necessários para verificar o qual oneroso serão aos cofres públicos o uso da referida tecnologia para fins urodinâmicos.

8 CONCLUSÃO

Após a seleção, análise, interpretação e avaliação de estudos e publicações de ensaios clínicos sem registro selecionados, concluiu-se que o uso da TXB para o tratamento de bexiga hiperativa de etiologia

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 08/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	14/08/2024

neurogênica foi eficaz e seguro para pacientes adultos e idosos com bexiga hiperativa neurogênica, principalmente episódios de incontinência urinária, mesmo após tratamento com anticolinérgicos.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente documento aponta evidências científicas de moderada qualidade para o desfecho eficácia, como a MCC e a MDP. Sendo baixa para os episódios de IU, devido a heterogeneidade da forma de aplicação de TXB. Para segurança e melhora da qualidade de vida as evidências encontradas tiveram alta relevância. Tais resultados corroboram com o fato de que o uso da TXB para o tratamento de bexiga hiperativa de etiologia neurogênica pode ser incorporado de forma segura e eficaz.

Porém, primando pela sustentabilidade e impacto orçamentário da Instituição, recomenda-se que sejam conduzidos estudos econômicos para preencher as lacunas na literatura com relação ao registro de custos com a toxina botulínica.

A presente tecnologia avaliada, caso padronizada, será utilizada pela especialidade Urologia, no serviço de ambulatório, segundo informações do solicitante.

10 PARECER DO NATS/HC-UFTM

Diante do exposto, o NATS/HC-UFTM, em sua reunião ordinária, realizado no dia 02 de setembro de 2024, a partir das evidências levantadas, emite o parecer de favorável para a tecnologia “toxina botulínica tipo A” que será utilizada para tratamento de bexiga hiperativa refratária à anticolinérgico, em pacientes neurológicos atendidos no serviço de Urologia do HC UFTM/filial Ebserh.

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 08/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	14/08/2024

REFERÊNCIAS

ABRAMS, P.; SWIFT, S. Solifenacin Is Effective for the Treatment of OAB Dry Patients: A Pooled Analysis. **European Urology**, v. 48, n. 3, p. 483–487, set. 2005. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2005.06.007>.

ANTONIO, C. R et al. Toxina botulínica: revisão de sua aplicabilidade em doenças ao alcance do dermatologista. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 6, n. 3, p. 668-676, 2014. Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=265532575016>. Acesso em: 10 ago. 2024.

ANVISA. **Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Botulim>. Acesso em: 9 set. 2024.

APOSTOLIDIS, A. et al. An exploratory, placebo-controlled, dose-response study of the efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in spinal cord injury patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. **World Journal of Urology**. v.31, p. 1469-1474, 2013.

ARRUDA, R. M. et al. Tratamento da bexiga hiperativa não neurogênica com toxina botulínica A: revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos prospectivos, randomizados e placebo-controlados. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 40, p. 225–231, 1 abr. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1642631>.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)**. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>. Acesso em: 11 ago. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União. **Nota Técnica nº 33334/2014**. Brasília, DF, 2014. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home>. Acesso em: 06 jul. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos**. 4. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 80 p. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/bvs>. Acesso em 07 jul 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Bexiga Neurogênica em Adultos. **Relatório Técnico**, Brasília: Ministério da Saúde, 2012. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2020/relatorio_pcdt_bexiga_neurogenica_em_adultos_cp_34_2020.pdf/view. Acesso em: 19 jun. 2024.

BRASIL. 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. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Bexiga Neurogênica em Adultos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: <http://conitec.gov.br/>. Acesso em: 11 ago. 2024.

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 08/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	14/08/2024

CARDOZO, L.; DIXON, A. Increased warning time with darifenacin: a new concept in the management of urinary urgency. **The Journal of Urology**, v. 173, n. 4, p. 1214–1218, 1 abr. 2005. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000155798.78911.57>.

CHANCELLOR, M. B.; LUCIONI, A.; STASKIN, D. Oxybutynin-Associated Cognitive Impairment: Evidence and Implications for Overactive Bladder Treatment. **Urology**, 1 jan. 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2023.11.033>.

CHAPPLE, C. R. et al. Randomized Double-blind, Active-controlled Phase 3 Study to Assess 12-Month Safety and Efficacy of Mirabegron, a β 3-Adrenoceptor Agonist, in Overactive Bladder. **European Urology**, v. 63, n. 2, p. 296–305, fev. 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.10.048>.

CHAPPLE, C. R. et al. Randomized, double-blind placebo- and tolterodine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive bladder. **BJU International**, v. 93, n. 3, p. 303–310, fev. 2004. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2004.04606.x>.

CHAPPLE, C. R. et al. The Effects of Antimuscarinic Treatments in Overactive Bladder: An Update of a Systematic Review and Meta-Analysis. **European Urology**, v. 54, n. 3, p. 543–562, set. 2008. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2008.06.047>.

COCHRANE COLLABORATION. Review manager (RevMan) [Software]. Version 5.4.1. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration; 2020.

COUBAN, R. Product Review of SR Accelerator Deduplicator. *J Can Health Libr Assoc*. 2024 Apr 1;45(1):61–2. doi: 10.29173/jchla29737. PMID: PMC11081115.

CUNHA E SOUZA; C. C. Tradução e validação para a língua portuguesa do questionário de qualidade de vida IQOL (Incontinence Quality of Life Questionnaire), em mulheres brasileiras com incontinência urinária. / Carolina Chaves da Cunha e Souza. -- São Paulo, 2009. x, 52f. Tese (Mestrado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ginecologia. Disponível em: <https://repositorio.unifesp.br/items/9a9ead1c-4461-4154-a36e-b6dec1df4db0>. Acesso em: 29 de ago de 2024.

D'ALFONSO, Angela et al. Botulinum toxin in incontinent women with neurogenic bladder after failure with anticholinergic therapy, long-term results: a pilot study. **Italian Journal of Gynaecology & Obstetrics**, v. 34, n. 2, p. 112-115, 2022. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/359476824_Botulinum_toxin_in_incontinent_women_with_neurogenic_bladder_after_failure_with_anticholinergic_therapy_long-term_results_a_pilot_study. Acesso em: 18 jun. 2024.

DRESSLER, D.; JOHNSON, E. A. Botulinum toxin therapy: past, present and future developments. **Journal of Neural Transmission**, v. 129, n. 5–6, p. 829–833, jun. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00702-022-02494-5>.

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 08/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	14/08/2024

EHREN, I. et al. Efficacy and impact of botulinum toxin A on quality of life in patients with neurogenic detrusor overactivity: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. **Scandinavian Journal of Urology and Nephrology**, v. 41, n. 4, p. 335-340, 2007. DOI: 10.1080/00365590701233282

ELKHASHAB, Mohamed Medhat et al. Safety and efficacy of beta-3 adrenergic agonists in treating neurogenic lower urinary tract dysfunction: A systematic review and meta-analysis. **Investigative and Clinical Urology**, v. 65, n. 3, p. 217-229, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.4111/icu.20230271>. Acesso em: 16 jun. 2024.

EL-KHAYAT, Y. M. Epistemonikos. *J Med Libr Assoc.* 2017 Oct;105(4):431–2. doi: 10.5195/jmla.2017.260. Epub 2017 Oct 1. PMID: PMC5624441.

GARCIA, Daniela Oliveira et al. Tratamentos fisioterapêuticos para bexiga neurogênica: uma revisão da literatura. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 16, e434101624304, 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i16.24304>. Acesso em: 17 jun. 2024.

GINSBERG, D., et al. C. OnabotulinumtoxinA is effective in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity regardless of concomitant anticholinergic use or neurologic etiology. **Advances in Therapy**, v. 30, n.9, p.:819-33, 2013. DOI: 10.1007/s12325-013-0054-z.

GONG, Q.-Q. et al. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Using Botulinum Toxin A at Different Dosages for Urinary Incontinence in Patients With Overactive Bladder. **Frontiers in Pharmacology**, v. 10, 15 jan. 2020. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01618>.

GROEN, J. et al. Summary of European Association of Urology (EAU) Guidelines on Neuro-Urology. **European Urology**, v. 69, n. 2, p. 324–333, fev. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.07.071>.

GUYATT, G. H. et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence—imprecision. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 64, n. 12, p. 1283–1293, dez. 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.01.012>.

HERSCHOM, S. et al. Efficacy of botulinum toxin A injection for neurogenic detrusor overactivity and urinary incontinence: A Randomized, double-blind trial. **The Journal of Urology**. Vol. 185, 2229-2235, June 2011

HIGGINS, J. P. T. et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4 (updated August 2023). **Cochrane**, 2023. Available from www.training.cochrane.org/handbook. Acesso em: 29 de ago de 2024.

HONDA, M et al. Botulinum toxin injections for Japanese patients with urinary incontinence caused by neurogenic detrusor overactivity: Clinical evaluation of onabotulinumtoxinA in a randomized, placebo-controlled, double-blind trial with an open-label extension. **International Journal of Urology**, v. 28, n. 5, p. 505–514, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/iju.14678>. Acesso em: 09 set. 2024.

HSU, Y.-C.; WANG, H.-J.; CHUANG, Y.-C. Intraprostatic Botulinum Neurotoxin Type A Injection for Benign Prostatic Hyperplasia—A Spotlight in Reality. **Toxins**, v. 8, n. 5, p. 126, 26 abr. 2016. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxins8050126>.

KENNELLY, M. et al. Efficacy and Safety of AbobotulinumtoxinA in Patients with Neurogenic Detrusor Overactivity Incontinence Performing Regular Clean Intermittent Catheterization: Pooled Results from Two

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 08/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	14/08/2024

Phase 3 Randomized Studies (CONTENT1 and CONTENT2). **European Urology**, 2022. S0302-2838(22)01680-3.

LAWRENCE, M. et al. Immediate-Release Oxybutynin versus Tolterodine in Detrusor Overactivity: A Population Analysis. **Pharmacotherapy**, v. 20, n. 4, p. 470–475, 1 abr. 2000. DOI: <https://doi.org/10.1592/phco.20.5.470.35064>.

MILLIGAN, James et al. A primary care provider’s guide to management of neurogenic lower urinary tract dysfunction and urinary tract infection after spinal cord injury. **Topics in Spinal Cord Injury Rehabilitation**, v. 26, n. 2, p. 108-115, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.46292/sci2602-108>. Acesso em: 19 jun. 2024.

MONHEIT, G. D.; PICKETT, A. AbobotulinumtoxinA: A 25-Year History. **Aesthetic Surgery Journal**, v. 37, supl. 1, p. S4-S11, 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/asi/sjw284>.

NAMBIAR, A. K. et al. EAU Guidelines on Assessment and Nonsurgical Management of Urinary Incontinence. **European Urology**, v. 73, n. 4, p. 596–609, abr. 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2017.12.031>.

NEYAZ, Osama et al. Change in urodynamic pattern and incidence of urinary tract infection in patients with traumatic spinal cord injury practicing clean self-intermittent catheterization. **The Journal of Spinal Cord Medicine**, v. 43, n. 3, p. 347-352, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/10790268.2018.1512729>. Acesso em: 16 jun. 2024.

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.

NOJOMI, M.; BAHARVAND, P.; MORADI LAKEH, M.; PATRICK, D. L. Incontinence quality of life questionnaire (I-QOL): translation and validation study of the Iranian version. **International Urogynecology Journal**, v. 20, n. 5, p. 575–579, 10 fev. 2009. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00192-009-0808-y>.

OEFELEIN, M. G. Safety and Tolerability Profiles of Anticholinergic Agents Used for the Treatment of Overactive Bladder. **Drug Safety**, v. 34, n. 9, p. 733–754, set. 2011. DOI: <http://dx.doi.org/10.2165/11592790-000000000-00000>.

OUZZANI, M. et al. Rayyan a Web and Mobile App for Systematic Reviews. **Systematic Reviews**, v. 5, n. 1, dez. 2016.

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: an Updated Guideline for Reporting Systematic Reviews. **British Medical Journal**, v. 372, n. 71, 29 mar. 2021. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71>. Acesso em: 29 de ago de 2024.

PATRICK, D. L.; MARTIN, M. L.; BUSHNELI, D. M.; YALCIN, I.; WAGNER, T. H.; BUESHING, D. P. Quality of life of women with urinary incontinence: further development of the incontinence quality of life instrument (I-QOL). **Urology**, v. 53, n. 1, p. 71–76, jan. 1999. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s0090-4295\(98\)00454-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0090-4295(98)00454-3).

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 08/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	14/08/2024

POWER AND SAMPLE SIZE FOR HEALTH RESEARCHERS (PSS Health). Disponível em: https://hcpa-unidade-bioestatistica.shinyapps.io/PSS_Health/. Acesso em: 29 ago. 2024.

Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS –CONITEC -15, 23p, 2012.

ROHATGI, A. WebPlotDigitizer [Software]. Pacifica, California: Ankit Rohatgi; 2022. [citado em 17 jul. 2023]. Disponível em: <https://automeris.io/WebPlotDigitizer/citation.html>

ROVNER, E et al. OnabotulinumtoxinA improves urodynamic outcomes in patients with neurogenic detrusor overactivity. **Neurourology and Urodynamics**, v. 32, n. 8, p. 1109-1115, 2013. DOI: 10.1002/nau.22376.

SANTESSO, N. et al. GRADE guidelines 26: informative statements to communicate the findings of systematic reviews of interventions. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 119, p. 126–135, mar. 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2019.10.014>.

RUFFION, A. *et al.* Systematic review of the epidemiology of urinary incontinence and detrusor overactivity among patients with neurogenic overactive bladder. **Neuroepidemiology**, v.41, n(3-4):146-155, 2013.

SCHÜNEMANN, H. J., et al. Chapter 14: Completing “**Summary of findings**” tables and grading the certainty of the evidence. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.1, www.training.cochrane.org/handbook (accessed 25 August 2023).

SCHÜNEMANN, H. J. et al. GRADE guidelines: 21 part 1. Study design, risk of bias, and indirectness in rating the certainty across a body of evidence for test accuracy. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 122, p. 129–141, jun. 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2019.12.020>.

SCHURCH, B; DENYS, P; KOZMA, CM; REESE, PR; SLATON, T; BARRON, R. Confiabilidade e validade do questionário de qualidade de vida para incontinência em pacientes com incontinência urinária neurogênica. **Arch Phys Med Rehabil**, v. 88, mai. 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbgo/a/BhVKh8grVDP37bKJZ7LMjD/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 29 ago. 2024.

SHARAF, A.; HASHIM, H. Profile of mirabegron in the treatment of overactive bladder: place in therapy. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 11, p. 463–467, fev. 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/DDDT.S101630>.

SOUZA-DIAS, C. R. A história da toxina botulínica no Brasil. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 85, n. 1, p. V-IX, 2022. DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/0004-2749.20220068>.

STERNE, J. A. C. et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. **BMJ**. 2019;366:1-8. doi: 10.1136/bmj.l4898

TRBOVICH, M et al. The treatment of neurogenic lower urinary tract dysfunction in persons with spinal cord injury: An open label, pilot study of anticholinergic agent vs. mirabegron to evaluate cognitive impact and efficacy. **Spinal Cord Series and Cases**, v. 7, p. 50, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41394-021-00413-6>. Acesso em: 18 jun. 2024.

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 08/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	14/08/2024

TULLMAN, M. et al. Low-dose onabotulinumtoxinA improves urinary symptoms in noncatheterizing patients with MS. **Neurology**® 2018;91:e657-e665. doi:10.1212/WNL.0000000000005991

VAN KERREBROECK, P. et al. Tolterodine once-daily: superior efficacy and tolerability in the treatment of the overactive bladder. **Urology**, v. 57, n. 3, p. 414–421, 1 mar. 2001. [http://dx.doi.org/10.1016/s0090-4295\(00\)01113-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0090-4295(00)01113-4).

VASCONCELLOS, R. C.; SOTERO, P.; LAGE, R. Atualizações do uso cosmiátrico e terapêutico da toxina botulínica. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 10, n. 3, 2018. DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20191121334>.

VASCONCELLOS, R. et al. Atualizações do uso cosmiátrico e terapêutico da toxina botulínica. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 11, n. 2, p. 97-104, 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20191121334>. Acesso em: 10 ago. 2024.

WINAYANUWATTIKUN, W.; VACHIRAMON, V. Botulinum Toxin Type A for the Treatment of Skin Ulcers: A Review Article. **Toxins**, v. 14, n. 6, p. 406, 14 jun. 2022. <http://dx.doi.org/10.3390/toxins14060406>.

ZENG, L. et al. GRADE Guidelines 34: Updated GRADE guidance for imprecision rating using a minimally contextualized approach. **Journal of Clinical Epidemiology**, ago. 2022. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2022.07.014>.

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 08/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	14/08/2024

ANEXO 1

DECLARAÇÕES DE CONFLITOS DE INTERESSES

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

Uberaba-MG, 06 de 09 de 2024.

gov.br Documento assinado digitalmente
VALTER PAULO NEVES MIRANDA
Data: 06/09/2024 09:55:32-0300
verifique em https://validar.itf.gov.br

Assinatura

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

Uberaba/MG, 06 de setembro de 2024.

gov.br Documento assinado digitalmente
SERGIO ANTONIO ZULLO
Data: 06/09/2024 13:40:52-0300
verifique em https://validar.itf.gov.br

Assinatura

Sergio Antonio Zullo

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 08/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	14/08/2024

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

Uberaba, 06 de setembro de 2024.


gov.br
Documento assinado digitalmente
RHAISSA FERNANDES BATISTA
Data: 06/09/2024 10:00:34 -0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Rhaissa Fernandes Batista

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

Uberaba, MG, 06 de Setembro de 2024.




Assinatura

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 08/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	14/08/2024

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

Uberaba/MG, 06 de Setembro de 2024.

 Documento assinado digitalmente
SAULO PEREIRA DA COSTA
Data: 06/09/2024 09:54:37-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Assinatura

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

Uberaba, 06 de setembro de 2024.

 Documento assinado digitalmente
RHAÍSSA FERNANDES BATISTA
Data: 06/09/2024 10:00:34-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Rhaíssa Fernandes Batista

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 08/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	14/08/2024

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

Uberaba-MG, 06 de setembro de 2024.

Naiane Pereira Rocha

Assinatura

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

Uberaba /MG , 06 de Setembro de 2024.

Naiane Pereira da Cunha Marangoni

Assinatura

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 08/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	14/08/2024

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

Uberaba, 06 de setembro de 2024.

Documento assinado digitalmente
gov.br MARIA PAULA CUSTODIO SILVA
Data: 06/09/2024 01:09:59-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Assinatura

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

Uberaba/MG, 05 de setembro de 2024.




Luana Pereira Cunha Barbosa

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 08/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	14/08/2024

DECLARAÇÃO:

- Eu, Karoline Faria de Oliveira, declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

Uberaba, 06 de setembro de 2024.

Documento assinado digitalmente
 KAROLINE FARIA DE OLIVEIRA
 Data: 06/09/2024 11:18:21-0300
 Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Karoline Faria de Oliveira

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

Uberaba, 06 de setembro de 2024.




Liliane Barreto Teixeira

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 08/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	14/08/2024

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

Uberaba, 06 de agosto de 2024.

Documento assinado digitalmente
 ANDREA SILVA DUTRA TIRONES
 Data: 06/09/2024 10:00:35-0300
 Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Assinatura

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

Uberaba, 06 de setembro de 2024.



Assinatura

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 08/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	14/08/2024

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

Uberaba, 06 de setembro de 2024.


Documento assinado digitalmente
 GIOVANI LUIZ DE SANTI
 Data: 06/09/2024 09:28:40 -0300
 Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Giovani Luiz De Santi

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

Uberaba-Minas Gerais, 06 de setembro de 2024.

Documento assinado digitalmente
 PRISCILA ANDREJA OLIVEIRA
 Data: 06/09/2024 10:09:31-0300
 Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Assinatura

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 08/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	14/08/2024

APÊNDICE 1

Estratégia de busca dos artigos nas bases de dados e cruzamentos das palavras-chave com o número de artigos científicos encontrados.

FONTE	SINTAXE	Quantidade
BVS/LILACS	(((mh:(incontinence, urinary)) OR (mh:(incontinência urinária)) OR (incontinência urinária) OR (exc12.050.351.968.934.814*) OR (exc12.200.777.934.852*) OR (exc12.950.934.814*) OR (exc23.888.942.343.800*)) AND ((adults) OR (adultos) OR (exm01.060.116*)) OR ((aged) OR (elderly) OR (anciano) OR (personas de edad) OR (personas mayores) OR (persona de edad) OR (persona mayor) OR (adulto mayor) OR (idoso) OR (pessoa de idade) OR (população idosa) OR (pessoas de idade) OR (pessoas idosas) OR (pessoa idosa) OR (exm01.060.116.100*))) AND ((mh:(botulinum toxins, type a)) OR (mh:(toxinas botulínicas tipo a)) OR (mh:(toxinas botulínicas tipo a)) OR (botulinum toxin a) OR (botulinum neurotoxin type a) OR (clostridium botulinum toxin type a) OR (toxin a, botulinum) OR (toxin, botulinum a) OR (botulinum toxin type a) OR (clostridium botulinum a toxin) OR (botulinum neurotoxin a) OR (neurotoxin a, botulinum) OR (botulinum a toxin) OR (neuronox) OR (meditoxin) OR (oculinum) OR (vistabel) OR (vistabex) OR (botox) OR (onabotulinumtoxina) OR (onabotulinumtoxin a) OR (exd08.811.277.656.300.480.153.100*) OR (exd08.811.277.656.675.374.153.100*) OR (exd12.776.097.156.100*) OR (exd23.946.123.179.050*)) AND (type_of_study:"clinical_trials"))	134
MEDLINE via PubMed	((("Urinary Incontinence"[Mesh]) OR (Incontinence, Urinary[Title/Abstract])) AND (((((((((((((((("Botulinum Toxins, Type A"[Mesh]) OR (Clostridium botulinum A Toxin[Title/Abstract])) OR (Botulinum Toxin A[Title/Abstract])) OR (Toxin A, Botulinum[Title/Abstract])) OR (Botulinum Neurotoxin A[Title/Abstract])) OR (Neurotoxin A, Botulinum[Title/Abstract])) OR (Botulinum A Toxin[Title/Abstract])) OR (Toxin, Botulinum A[Title/Abstract])) OR (Botulinum Toxin Type A[Title/Abstract])) OR (Botulinum Neurotoxin Type A[Title/Abstract])) OR (Clostridium Botulinum Toxin Type A[Title/Abstract])) OR (Meditoxin[Title/Abstract])) OR (Botox[Title/Abstract])) OR (Neuronox[Title/Abstract])) OR (Oculinum[Title/Abstract])) OR (Vistabex[Title/Abstract])) OR (OnabotulinumtoxinA[Title/Abstract])) OR (Onabotulinumtoxin A[Title/Abstract])) OR (Vistabel[Title/Abstract])))) AND ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab] NOT (animals [mh] NOT humans [mh])))	150
EMBASE	('urine incontinence'/exp OR 'urine incontinence' OR 'bladder incontinence':ti,ab OR 'incontinence, urine':ti,ab OR 'incontinentia urinae':ti,ab OR 'involuntary urinary loss':ti,ab OR 'involuntary	146

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 08/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	14/08/2024

	<p>urination':ti,ab OR 'involuntary urine loss':ti,ab OR 'leakage of urine':ti,ab OR 'unwanted urine loss':ti,ab OR 'urinary incontinence':ti,ab OR 'urinary leakage':ti,ab OR 'urine bladder incontinence':ti,ab OR 'urine incontinence':ti,ab OR 'urine leakage':ti,ab OR 'wetting, urine':ti,ab) AND ('botulinum toxin a'/exp OR 'botulinum toxin a' OR 'btxa':ti,ab OR 'bont a':ti,ab OR 'bont a ds':ti,ab OR 'bont serotype a':ti,ab OR 'clostridium botulinum neurotoxin a':ti,ab OR 'clostridium botulinum neurotoxin type a':ti,ab OR 'clostridium botulinum type a neurotoxin':ti,ab OR 'abobotulinum toxin a':ti,ab OR 'abobotulinumtoxin a':ti,ab OR 'abobotulinumtoxina':ti,ab OR 'agn 151607':ti,ab OR 'agn151607':ti,ab OR 'alluzience':ti,ab OR 'ant 1207':ti,ab OR 'ant 1401':ti,ab OR 'ant 1403':ti,ab OR 'ant1207':ti,ab OR 'ant1401':ti,ab OR 'ant1403':ti,ab OR 'azzalure':ti,ab OR 'bocouture':ti,ab OR 'boe-tox':ti,ab OR 'botox':ti,ab OR 'botox (100 u) injection':ti,ab OR 'botox (oculium)':ti,ab OR 'botox 100e':ti,ab OR 'botox a':ti,ab OR 'botox cosmetic':ti,ab OR 'botulin a':ti,ab OR 'botulin toxin a':ti,ab OR 'botulinium a toxin':ti,ab OR 'botulinum a exotoxin':ti,ab OR 'botulinum a toxin':ti,ab OR 'botulinum neurotoxin a':ti,ab OR 'botulinum neurotoxin type a':ti,ab OR 'botulinum toxin a':ti,ab OR 'botulinum toxin type a':ti,ab OR 'botulinum toxins, type a':ti,ab OR 'clostridium botulinum a toxin':ti,ab OR 'clostridium botulinum endotoxin':ti,ab OR 'clostridium botulinum toxin type a':ti,ab OR 'cnt 52120':ti,ab OR 'cnt52120':ti,ab OR 'cunox':ti,ab OR 'daxibotulinum toxin a':ti,ab OR 'daxibotulinumtoxin a':ti,ab OR 'daxibotulinumtoxin a lanm':ti,ab OR 'daxibotulinumtoxina':ti,ab OR 'daxibotulinumtoxina lanm':ti,ab OR 'daxibotulinumtoxina-lanm':ti,ab OR 'daxxify':ti,ab OR 'dtx 021':ti,ab OR 'dtx021':ti,ab OR 'dwp 450':ti,ab OR 'dwp450':ti,ab OR 'dyslor':ti,ab OR 'dysport':ti,ab OR 'evabotulinum toxin a':ti,ab OR 'evabotulinumtoxin a':ti,ab OR 'evabotulinumtoxina':ti,ab OR 'evosyal':ti,ab OR 'gemibotulinum toxin a':ti,ab OR 'gemibotulinumtoxin a':ti,ab OR 'gemibotulinumtoxina':ti,ab OR 'gsk 1358820':ti,ab OR 'gsk1358820':ti,ab OR 'hu 014':ti,ab OR 'hu014':ti,ab OR 'hutox':ti,ab OR 'incobotulinum toxin a':ti,ab OR 'incobotulinumtoxin a':ti,ab OR 'incobotulinumtoxina':ti,ab OR 'ipn 10200':ti,ab OR 'ipn 59011':ti,ab OR 'ipn10200':ti,ab OR 'ipn59011':ti,ab OR 'jeuveau':ti,ab OR 'letibotulinum toxin a':ti,ab OR 'letibotulinumtoxin a':ti,ab OR 'letibotulinumtoxina':ti,ab OR 'letybo':ti,ab OR 'liztox':ti,ab OR 'lp 09':ti,ab OR 'lp09':ti,ab OR 'meditoxin':ti,ab OR 'mt 10107':ti,ab OR 'mt 10109':ti,ab OR 'mt10107':ti,ab OR 'mt10109':ti,ab OR 'nabota':ti,ab OR 'nivobotulinum toxin a':ti,ab OR 'nivobotulinumtoxin a':ti,ab OR 'nivobotulinumtoxina':ti,ab OR 'nt 201':ti,ab OR 'nt201':ti,ab OR 'nuceiva':ti,ab OR 'oculium':ti,ab OR 'onabotulinum toxin a':ti,ab OR 'onabotulinumtoxin a':ti,ab OR 'onabotulinumtoxina':ti,ab OR 'onaclostox':ti,ab OR 'pm 12759':ti,ab OR 'pm12759':ti,ab OR 'prabotulinum toxin a':ti,ab OR 'prabotulinumtoxin a':ti,ab OR 'prabotulinumtoxin a xvfs':ti,ab OR 'prabotulinumtoxina':ti,ab OR 'prabotulinumtoxina xvfs':ti,ab OR 'prabotulinumtoxina-xvfs':ti,ab OR</p>	
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 08/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	14/08/2024

	'prosigne':ti,ab OR 'purtox':ti,ab OR 'qm 1114':ti,ab OR 'qm1114':ti,ab OR 'relabotulinum toxin a':ti,ab OR 'relabotulinumtoxin a':ti,ab OR 'relabotulinumtoxina':ti,ab OR 'reloxin':ti,ab OR 'rt 002':ti,ab OR 'rt002':ti,ab OR 'rtt 150':ti,ab OR 'rtt150':ti,ab OR 'vistabel':ti,ab OR 'vistabex':ti,ab OR 'xeomeen':ti,ab OR 'xeomin':ti,ab) AND ('randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial' OR 'controlled trial, randomized':ti,ab OR 'randomised controlled study':ti,ab OR 'randomised controlled trial':ti,ab OR 'randomized controlled study':ti,ab OR 'randomized controlled trial':ti,ab OR 'trial, randomized controlled':ti,ab) AND ([adult]/lim OR [young adult]/lim OR [middle aged]/lim OR [aged]/lim OR [very elderly]/lim) AND [embase]/lim	
COCHRANE LIBRARY	MeSH descriptor: [Urinary Incontinence] explode all trees 3552 #2 (Incontinence, Urinary):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 9090 #3 #1 OR #2 9090 #4 MeSH descriptor: [Botulinum Toxins, Type A] explode all trees 2255 #5 (Clostridium Botulinum Toxin Type A):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 106 #6 (Botulinum Neurotoxin Type A):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 380 #7 (Clostridium botulinum A Toxin):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 118 #8 (Botulinum Toxin Type A):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 3213 #9 (Toxin A, Botulinum):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 4594 #10 (Botulinum Neurotoxin A):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 490 #11 (Botulinum A Toxin):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 4594 #12 (Toxin, Botulinum A):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 4594 #13 (Neurotoxin A, Botulinum):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 490 #14 (Botulinum Toxin A):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 4594 #15 (Onabotulinumtoxin A):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 841 #16 (Oculinum):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 1 #17 (Meditoxin):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 19 #18 (Botox):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 1154 #19 (Neuronox):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 12	391

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 08/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	14/08/2024

	#20 (OnabotulinumtoxinA):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 788	
	#21 {OR #4-#20} 5313	
	#22 #3 AND #21 391	
TOTAL*		821

Fonte: Autores (2024).

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 08/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	14/08/2024

APÊNDICE 2

Motivo das exclusões dos artigos após a leitura na íntegra.

MOTIVO EXCLUSÃO	ANO	TÍTULO
ETIOLOGIA NÃO NEUROGÊNICA	2020	OnabotulinumtoxinA (botulinum toxin type A) for the treatment of Japanese patients with overactive bladder and urinary incontinence: Results of single-dose treatment from a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (interim analysis).
AUSÊNCIA DE INFORMAÇÃO SOBRE ANTICOLINÉRGICO	2018	Intradetrusor onabotulinumtoxinA injections are significantly more efficacious than oral oxybutynin for treatment of neurogenic detrusor overactivity: results of a randomized, controlled, 24-week trial
ETIOLOGIA NÃO NEUROGÊNICA	2017	Comparison of the effectiveness of repeated injections of onabotulinum toxin A for refractory idiopathic detrusor overactivity: analysis of an open label extension of a randomized trial (the RELAX study).
COMPARAÇÃO DE TÉCNICA BRAÇO ÚNICO	2016	Combined detrusor-trigone BTX-A injections for urinary incontinence secondary to neurogenic detrusor overactivity
ETIOLOGIA NÃO NEUROGÊNICA	2014	OnabotulinumtoxinA 100U provides significant improvements in overactive bladder symptoms in patients with urinary incontinence regardless of the number of anticholinergic therapies used or reason for inadequate management of overactive bladder
COMPARAÇÃO DE TÉCNICA BRAÇO ÚNICO	2014	The therapeutic effects of repeated detrusor injections between 200 or 300 units of onabotulinumtoxinA in chronic spinal cord injured patients.

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 08/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	14/08/2024

REVISÃO NARRATIVA	2013	Botulinum toxin type A and neurogenic urinary incontinence: sometimes beneficial, if used safely
ETIOLOGIA NÃO NEUROGÊNICA	2012	OnabotulinumtoxinA improves health-related quality of life in patients with urinary incontinence due to idiopathic overactive bladder: a 36-week, double-blind, placebo-controlled, randomized, dose-ranging trial
REGISTRO DE ENSAIO CLÍNICO	2012	Safety and Efficacy Study of OnabotulinumtoxinA for the Treatment of Urinary Incontinence Due to Neurogenic Detrusor Overactivity (NDO) in Non-Catheterizing Patients With Multiple Sclerosis (MS)
AUSÊNCIA DE TEXTO COMPLETO	2024	Efficacy and safety of an alternative onabotulinumtoxinA injection paradigm for refractory overactive bladder
SUBANÁLISE	2011	Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial
REGISTRO DE ENSAIO CLÍNICO	2010	Anticholinergic vs. Botox Comparison Study
REGISTRO DE ENSAIO CLÍNICO	2008	Over Active Bladder Instillation Study - Botox
AUSÊNCIA DE TEXTO COMPLETO	2017	OnabotulinumtoxinA for the Treatment of Patients with Overactive Bladder and Urinary Incontinence: results of a Phase 3, Randomized, Placebo Controlled Trial
RESUMO DE ANAIS	2013	Onabotulinumtoxina improves symptoms of overactive bladder, including nocturia
ETIOLOGIA NÃO NEUROGÊNICA	2012	OnabotulinumtoxinA improves health-related quality of life in patients with overactive bladder with urinary incontinence

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 08/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	14/08/2024

AUSÊNCIA DE TEXTO COMPLETO	2013	Phase 3 efficacy and safety study of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity
SUBANÁLISE	2013	Treatment satisfaction and improvement in health-related quality of life with onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity
ANAIS DE EVENTO	2013	Patient-reported goal achievement after onabotulinumtoxinA treatment in patients with neurogenic detrusor overactivity
ANAIS DE EVENTO	2011	Clinical and urodynamic outcomes with intradetrusor injections of onabotulinumtoxinA in patients with neurogenic detrusor overactivity related to spinal cord injury
ANAIS DE EVENTO	2014	Patients with neurogenic detrusor overactivity treated with onabotulinumtoxinA achieve their treatment goals
ANAIS DE EVENTO	2014	Repeat onabotulinumtoxinA treatment in spinal cord injury patients with neurogenic detrusor overactivity: final analysis of 4 years' follow-up confirms sustained safety and efficacy
ANAIS DE EVENTO	2011	Intradetrusor injection of onabotulinumtoxinA improves clinical and urodynamic outcomes in patients with neurogenic detrusor overactivity related to spinal cord injury
ANAIS DE EVENTO	2016	Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA 100u for treatment of urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity in non-catheterising multiple sclerosis patients
ANAIS DE EVENTO	2013	Sustained improvements in health-related quality of life following repeat onabotulinumtoxinA detrusor injections in patients with neurogenic detrusor overactivity: results from two phase 3 studies
ANAIS DE EVENTO	2011	Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with neurogenic detrusor overactivity: pooled analysis from two phase 3 trials
SUBANÁLISE	2007	Botulinum toxin A improves the quality of life of patients with neurogenic urinary incontinence

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 08/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	14/08/2024

COMPARAÇÃO DE TÉCNICA BRAÇO ÚNICO	2016	Trigone-including BTX-A injection for the treatment of low bladder compliance and urinary incontinence secondary to spinal cord injury
COMPARAÇÃO DE TÉCNICA BRAÇO ÚNICO	2004	Intravesical resiniferatoxin versus botulinum-A toxin injections for neurogenic detrusor overactivity: a prospective randomized study
COMPARAÇÃO DE TÉCNICA BRAÇO ÚNICO	2010	Botulinum toxin-A injections into neurogenic overactive bladder--to include or exclude the trigone? A prospective, randomized, controlled trial
AUSÊNCIA DE TEXTO COMPLETO	2015	Clinical research of electroacupuncture combined with transperineal injection of BTX-A for neurogenic bladder after spinal cord injury
ESTUDO PILOTO	2022	IncobotulinumtoxinA versus onabotulinumtoxinA intradetrusor injections in patients with neurogenic detrusor overactivity incontinence: a double-blind, randomized, non-inferiority trial
COMPARAÇÃO DE TÉCNICA BRAÇO ÚNICO	2021	A single-blind randomized control trial of trigonal versus nontrigonal Botulinum toxin-A injections for patients with urinary incontinence and poor bladder compliance secondary to spinal cord injury
RESUMO DE ANAIS	2020	OnabotulinumtoxinA versus IncobotulinumtoxinA in the treatment of patients with idiopathic or neurogenic detrusor overactivity: A prospective, randomized study
RESUMO DE ANAIS	2020	Evaluation of intra-detrusor injection of botulinum a toxin in neurogenic bladder in patients with multiple sclerosis
ESTUDO PILOTO	2017	Efficacy and safety of two administration modes of an intra-detrusor injection of 750 units dysport® (abobotulinumtoxinA) in patients suffering from refractory neurogenic detrusor overactivity (NDO): A randomised placebo-controlled phase IIa study

Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 08/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	14/08/2024

RESUMO DE ANAIS	2010	Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA for idiopathic overactive bladder: A double-blind, placebo controlled, randomized, dose ranging trial
DESFECHOS DISTINTOS	2005	Placebo controlled, randomised, double blind study of the effects of botulinum A toxin on detrusor sphincter dyssynergia in multiple sclerosis patients
ETIOLOGIA NÃO NEUROGÊNICA	2021	Early and Consistent Improvements in Urinary Symptoms and Quality of Life With OnabotulinumtoxinA in Patients With Overactive Bladder and Urinary Incontinence: Results From a Randomized, Placebo-controlled, Phase IV Clinical Trial.
ETIOLOGIA NÃO NEUROGÊNICA	2014	The Refractory Overactive Bladder: Sacral NEuromodulation vs. BoTulinum Toxin Assessment: ROSETTA trial.
ETIOLOGIA NÃO NEUROGÊNICA	2018	Two-Year Outcomes of Sacral Neuromodulation Versus OnabotulinumtoxinA for Refractory Urgency Urinary Incontinence: A Randomized Trial.
ETIOLOGIA NÃO NEUROGÊNICA	2016	OnabotulinumtoxinA vs Sacral Neuromodulation on Refractory Urgency Urinary Incontinence in Women: A Randomized Clinical Trial.
ESTUDO PILOTO	2020	Intradetrusor OnabotulinumtoxinA Injections Ameliorate Autonomic Dysreflexia while Improving Lower Urinary Tract Function and Urinary Incontinence-Related Quality of Life in Individuals with Cervical and Upper Thoracic Spinal Cord Injury.
ETIOLOGIA NÃO NEUROGÊNICA	2017	Characteristics Associated with Treatment Response and Satisfaction in Women Undergoing OnabotulinumtoxinA and Sacral Neuromodulation for Refractory Urgency Urinary Incontinence.
ETIOLOGIA NÃO NEUROGÊNICA	2012	Botulinum toxin a versus placebo for refractory detrusor overactivity in women: a randomised blinded placebo-controlled trial of 240 women (the RELAX study).
ETIOLOGIA NÃO NEUROGÊNICA	2015	Impact of onabotulinumtoxinA on quality of life and practical aspects of daily living: A pooled analysis of two randomized controlled trials.



Tipo do Documento	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	PTC 08/2024
Título do Documento	EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA DE ETIOLOGIA NEUROGÊNICA EM ADULTOS E IDOSOS	14/08/2024

ETIOLOGIA NÃO NEUROGÊNICA	2018	Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA injection in patients with refractory overactive bladder: First multicentric study in Turkish population.
LÍNGUA ORIENTAL	2015	Efficacy of Botulinum-A toxin injection into bladder to treat neurogenic incontinence in patients with spinal cord injury: comparison of two doses