



PROTOCOLO CLÍNICO E
DIRETRIZES TERAPÊUTICAS
DA INCONTINÊNCIA URINÁRIA
NÃO NEUROGÊNICA

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

PROTOCOLO CLÍNICO E
DIRETRIZES TERAPÊUTICAS
DA INCONTINÊNCIA URINÁRIA
NÃO NEUROGÊNICA

BRASÍLIA – DF
2020



2020 Ministério da Saúde.



Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição – Não Comercial – Compartilhamento pela mesma licença 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: www.saude.gov.br/bvs.

Tiragem: 1ª edição – 2020 – versão eletrônica

Elaboração, distribuição e informações:

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 de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar
CEP: 70058-900 – Brasília/DF
Tel.: (61) 3315-2848
Site: <http://conitec.gov.br/>
E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração:

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Comitê gestor:

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde – DGITIS
Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CPCDT
Secretaria de Atenção Especializada à Saúde – SAES

Grupo elaborador:

Anna Maria Buehler – HAOC
Bruna de Oliveira Ascef – HAOC
Camila Araújo da Silva – HAOC
Carlos Alberto Ricetto Sacomani – HAOC
Dalila Fernandes Gomes – CPCDT/DGITIS
Fernando Gonçalves de Almeida – HAOC
Flávio Eduardo Trigo Rocha – HAOC
Haliton Alves de Oliveira Junior – HAOC
Joceara Neves dos Reis – HAOC
José Carlos Cezar Ibanhez Truzzi – HAOC
Sarah Nascimento Silva – CPCDT/DGITIS

Revisão:

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CPCDT
Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
Jorgiany Souza Emerick Ebeidalla – CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS
Sarah Nascimento Silva – CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Projeto gráfico:

Gustavo Veiga e Lins

Projeto de diagramação:

Fiocruz Brasília – Projeto ‘Apoio ao aprimoramento da gestão de tecnologias no SUS por meio da plataforma de tradução, intercâmbio e apropriação social do conhecimento’, financiado pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (DGITIS/SCTIE/MS), através do Termo de Execução Descentralizada no. 43/2016.

Coordenação geral do projeto de diagramação:

Jorge Otávio Maia Barreto

Coordenação dos subprojetos de diagramação:

Everton Nunes da Silva
Maria Sharmila Alina de Sousa
Viviane Cássia Pereira

Supervisão:

Clementina Corah Lucas Prado – CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS
Maria Inez Pordeus Gadelha – SAES/MS
Vania Cristina Canuto Santos – DGITIS/SCTIE

Normalização:

Delano de Aquino Silva – Editora MS/CGDI

Ficha Catalográfica

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.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da incontinência urinária não neurogênica [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. – Brasília : Ministério da Saúde, 2020.

114 p.

Este Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas compreende o conteúdo da Portaria Conjunta SAES/SCTIE nº 1, de 9 de janeiro de 2020.

Modo de acesso: World Wide Web: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_terapeuticas_incontinencia_urinaria.pdf
ISBN 978-85-334-2810-2

1. Protocolos clínicos. 2. Diretrizes terapêuticas. 3. Incontinência urinária. I. Título.

CDU 616.62-008-22

Catalogação na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2020/0178

Título para indexação:

Clinical Practice Guidelines Non-neurogenic Urinary Incontinence

SUMÁRIO

| | | |
|-------|--|----|
| 1 | INTRODUÇÃO | 4 |
| 2 | CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10) | 5 |
| 3 | CRITÉRIOS DE INCLUSÃO | 6 |
| 4 | CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO | 6 |
| 5 | DIAGNÓSTICO | 6 |
| 5.1 | Diagnóstico da Incontinência Urinária de Esforço (IUE) | 6 |
| 5.1.1 | História clínica | 6 |
| 5.1.2 | Exame físico | 8 |
| 5.1.3 | Diário miccional | 8 |
| 5.1.4 | Exames complementares | 9 |
| 5.1.5 | Urodinâmica | 9 |
| 5.1.6 | Exames por imagem (uretrocistografia retrógrada e miccional) | 10 |
| 5.2 | Diagnóstico da Incontinência Urinária de Urgência (IUU) | 10 |
| 5.2.1 | História | 10 |
| 5.2.2 | Exame físico | 11 |
| 5.2.3 | Diário miccional | 11 |
| 5.2.4 | Exames laboratoriais | 11 |
| 5.2.5 | Urodinâmica | 12 |
| 5.2.6 | Exame de imagem | 12 |
| 6 | TRATAMENTO | 12 |
| 6.1 | Tratamento da IUE | 12 |
| 6.1.1 | Tratamento conservador da IUE e medidas gerais | 12 |
| 6.1.2 | Reabilitação - Treinamento dos Músculos do Assoalho Pélvico (TMAP) | 13 |
| 6.1.3 | Biofeedback | 14 |
| 6.2 | Tratamento da IUU | 14 |
| 6.2.1 | Tratamento conservador da IUU e medidas gerais | 14 |
| 6.2.2 | Reabilitação - Treinamento dos Músculos do Assoalho Pélvico (TMAP), Biofeedback ou estimulação do nervo tibial | 14 |
| 6.2.3 | Outros tratamentos | 15 |
| 7 | MONITORAMENTO | 15 |
| 8 | REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR | 15 |
| | REFERÊNCIAS | 15 |
| | APÊNDICE | 21 |

1 INTRODUÇÃO

O termo incontinência urinária (IU) refere-se à queixa de qualquer perda de urina, que pode ser involuntária, provocada pelo indivíduo ou descrita por um cuidador (1-3). Essa perda involuntária pode estar associada com a urgência e também com esforço ou esforço físico, incluindo atividades esportivas, ou em espirros ou tosse. A IU é uma condição que afeta a qualidade de vida, comprometendo o bem-estar físico, emocional, psicológico e social das pessoas. A IU pode acometer indivíduos de todas as idades, de ambos os sexos e de todos os níveis sociais e econômicos. Um estudo na população dos EUA estimou que 12 milhões de pessoas sofrem de IU. Estima-se que 200 milhões de pessoas vivam com incontinência ao redor do mundo e que entre 15% e 30% das pessoas acima de 60 anos que vivem em ambiente domiciliar apresentam algum grau de incontinência (4, 5). Entretanto, o número exato de pessoas acometidas pode ser muito maior do que as estimativas atuais, visto que muitas delas não procuram ajuda por vergonha, acreditando que o problema seria uma consequência normal do envelhecimento ou, ainda, que não existe tratamento. Estudo brasileiro conduzido em população idosa relatou uma prevalência de IU de 11,8% entre os homens e de 26,2% entre as mulheres (6).

As mulheres têm maior predisposição de apresentar essa condição (7). As mulheres apresentam uma menor capacidade de oclusão uretral e isso se deve ao fato de a uretra funcional feminina ser mais curta e a continência depender não somente do funcionamento esfinteriano adequado, mas também de elementos de sustentação uretral (músculos e ligamentos) e transmissão da pressão abdominal para o colo vesical (8).

Inúmeras situações podem levar a IU. A identificação da sua causa é essencial para o

tratamento adequado. De maneira geral, a presença de IU pode ser dividida de acordo com a etiologia em neurogênica (p.ex., por lesão medular traumática, esclerose múltipla, acidente vascular cerebral) e não neurogênica (p. ex. hiperatividade detrusora, insuficiência intrínseca do esfíncter uretral, cirurgias da próstata). Este Protocolo trata de causas não neurogênicas, especificamente a IU aos esforços e a IU por urgência no adulto

A IU pode ser classificada de acordo com o tipo de incontinência em IU aos esforços, IU de urgência e IU mista. A Incontinência Urinária aos Esforços (IUE) ocorre devido a uma deficiência no suporte vesical e uretral que é feito pelos músculos do assoalho pélvico ou por uma fraqueza ou lesão do esfíncter uretral. Essa condição leva a perda de urina em situações de aumento da pressão intra-abdominal, tais como, tossir, espirrar, correr, rir, pegar peso, levantar da posição sentada ou até mesmo andar. Em geral, não ocorrem perdas em repouso e durante o sono. Essa situação é bastante frequente em mulheres. Em homens sem alterações neurológicas relevantes, esse tipo de incontinência ocorre após prostatectomia, em que o mecanismo esfinteriano proximal é removido. Nesses casos, a continência fica dependente do esfíncter uretral estriado e uma lesão parcial ou total deste componente esfinteriano pode levar a IU.

A Incontinência Urinária de Urgência (IUU) ocorre como consequência da hiperatividade detrusora (HD), que ocorre quando o músculo detrusor apresenta contração involuntária. Para a preservação da continência urinária, é fundamental que a bexiga apresente função normal e a pressão intravesical deve permanecer relativamente baixa e constante durante todo o seu enchimento. Em pessoas com a sensibilidade vesical preservada, a HD leva a

um desejo súbito e imperioso de urinar. Quando a contração vesical supera a capacidade de oclusão uretral gerada pelo esfíncter, ocorre a IUU. Várias situações podem levar a hiperatividade detrusora, desde uma infecção urinária que irrita a mucosa vesical até uma alteração, identificável ou não, da inervação vesical. Os sintomas mais comuns associados a IUU são urgência miccional, polaciúria e noctúria (necessidade de acordar a noite devido a desejo miccional). A incontinência Urinária Mista (IUM) é a combinação da IUE e IUU, ou seja, uma insuficiência de oclusão uretral associada à hiperatividade detrusora.

A identificação de fatores de risco e da condição em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento

especializado dão à Atenção Primária um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

Este Protocolo visa a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos não cirúrgicos das causas não neurogênicas de insuficiência urinária (IU), especificamente da IU aos esforços e da IU por urgência no adulto, considerando as diferentes condutas terapêuticas para homens e mulheres. A descrição da metodologia científica, elaboração das estratégias de busca, descrição do fluxo de seleção das evidências e as tabulações dos dados das características dos participantes, características dos estudos e desfechos de eficácia e segurança estão detalhados no **Apêndice**.

2 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

R32 Incontinência urinária não especificada

N39.3 Incontinência de tensão (“stress”)

N39.4 Outras incontinências urinárias especificadas

3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Adultos (> 18 anos), de ambos os sexos; e

Diagnóstico de Incontinência Urinária de Esforço (IUE), de Incontinência Urinária de Urgência (IUU) ou de Incontinência Urinária mista (IUM).

4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

População pediátrica (< 18 anos) ou

Incontinência urinária de causa neurogênica.

5 DIAGNÓSTICO

Uma história completa deve fornecer elementos que permitam indicar qual o tipo mais provável de IU e a conduta diagnóstica e terapêutica mais apropriada.

5.1 Diagnóstico da Incontinência Urinária de Esforço (IUE)

5.1.1 História clínica

Os elementos a serem observados no diagnóstico de IUE na mulher incluem:

- Frequência de episódios de perda e hábitos miccionais;
- grau de incômodo;
- condição de perda (esforço ou urgência);
- necessidade de utilizar proteção (absorventes, fraldas);
- horário em que ocorrem as perdas;
- associação com medicamentos;

- ingestão hídrica;
- cirurgias pélvicas;
- número e tipo de partos; e
- complicações ginecológicas.

Nas mulheres, a constipação intestinal distende a parte distal do sigmoide e do reto podendo prejudicar a transmissão parassimpática sacral, resultando em atividade detrusora inadequada, principalmente em idosos (5). Além disso, a presença de uma ou mais infecções do trato urinário é fator preditor independente para o desenvolvimento de hiperatividade detrusora (9).

Em homens sem doença neurológica, a IU está, na maioria das vezes, associada com história de cirurgia prostática. Esta intercorrência pode ser causada por incompetência esfincteriana, disfunção vesical ou transbordamento urinário devido a retenção. Aproximadamen-

te 1% dos pacientes submetidos à ressecção transuretral da próstata evoluem com quadro significativo de IU no pós-operatório (10), enquanto que nos pacientes submetidos à prostatectomia radical, esta complicação pode ocorrer entre 2% a 80% dos casos (11, 12), dependendo da definição de incontinência utilizada. Como é esperado que em pacientes com hiperplasia benigna da próstata o tratamento cirúrgico alivie os sintomas urinários, qualquer grau de IU pós-operatória é pouco tolerado. Nos pacientes submetidos à cirurgia radical, a IU pós-operatória é comum, porém os sintomas são transitórios e persistem apenas por algumas semanas, na maioria dos casos. A IU pode requerer tratamento cirúrgico quando se mantém por tempo mais prolongado.

Alguns pacientes submetidos à prostatectomia podem apresentar, nas primeiras semanas após a retirada da sonda vesical, urgência, IUU e polaciúria. Nesta fase, é importante excluir duas condições que podem causar essas manifestações, que são infecção urinária e retenção de urina por obstrução.

A quantificação e o tipo de perda urinária devem ser determinados durante a anamnese, como descrito na avaliação das mulheres. O levantamento da história deve focar no trato urinário, história prévia de cirurgia ou de radioterapia, comorbidades e sintomas de doenças que podem causar disfunção vesical e história familiar de doenças da próstata (hiperplasia prostática benigna e câncer) (4)

Nos pacientes que foram submetidos à prostatectomia radical, deve-se obter informação a respeito do tipo de cirurgia (retropúbica, perineal, laparoscópica ou robótica), além do *status* do câncer. Nos casos de radioterapia, deve-se investigar o tipo ao qual o paciente foi submetido – externa ou interna (braquiterapia) (1).

Informações valiosas podem ser obtidas a partir de uma história cuidadosa em relação à incontinência, especialmente quando relacionada à disfunção do esfíncter. Sintoma de incontinência urinária aos esforços associado à história de cirurgia prostática é altamente preditivo da presença de disfunção esfíncteriana. Ficazzola e Nitti (13) demonstraram que sintomas de IUE apresentam 95% de valor preditivo positivo e 100% de valor preditivo negativo. No entanto, a IUU como preditor de disfunção vesical não parece ser tão valiosa, e sua presença não pode ser determinada com precisão sem o estudo urodinâmico (13).

O diabetes melito mal controlado e o diabetes insípido podem levar a um aumento do débito urinário, superando os mecanismos normais de continência (14).

Uma avaliação crítica dos medicamentos de uso contínuo é recomendada para excluir os efeitos de qualquer agente farmacológico na função do trato urinário inferior. Por exemplo, os inibidores da enzima conversora de angiotensina causam tosse crônica, enquanto os bloqueadores alfa-adrenérgicos causam diminuição da resistência à uretra, ambos podendo exacerbar a IUE. Os agonistas alfa-adrenérgicos causam aumento da resistência uretral, resultando em exacerbação da retenção urinária. Os anticolinérgicos causam relaxamento do detrusor, o que pode causar retenção urinária e IU por transbordamento. Os diuréticos não têm efeito direto sobre a função do detrusor, mas podem causar um aumento do volume urinário, levando a frequência e urgência. Os bloqueadores dos canais de cálcio e psicotrópicos relaxam os músculos lisos, prejudicando a fase de esvaziamento, podendo contribuir para a retenção urinária. Sedativos não têm repercussão direta na bexiga, mas podem contribuir para sedação e delírio (1).

5.1.2 Exame físico

O exame físico nas mulheres deve ser direcionado para os sistemas que poderiam estar relacionados com a IU, incluindo o exame geral da mobilidade, estado cognitivo, edema periférico, exame abdominal para detecção de massas pélvicas e avaliação neurológica para doenças como esclerose múltipla, doença de Parkinson, compressão de raiz nervosa (hérnia de disco), parestesias e distrofismo muscular. Deve-se determinar o índice de massa corporal (IMC) da paciente. Atenção deve ser dada para a presença de prolapso de órgãos pélvicos e atrofia vaginal. A força e tônus da musculatura pélvica (elevador dos ânus) e a sensibilidade perineal também devem ser avaliados. A paciente deve ser instruída a realizar manobras de esforço em posição supina e ortostática para observação da perda e sua intensidade.

Nos homens o exame físico, pode-se descobrir a presença de distensão vesical, que está associada à incontinência por transbordamento. Deve-se verificar o tônus do esfíncter anal, assim como o reflexo bulbocavernoso, com a finalidade de se diagnosticar uma provável causa neurológica da incontinência.

Como teste diagnóstico simples, pede-se para que o paciente fique na posição ereta e com a bexiga cheia; se observada perda urinária, a maior probabilidade é que o paciente apresente incompetência esfíncteriana. Caso ocorra perda aparente, o paciente é solicitado a tossir, e, se a perda urinária ocorrer somente durante o período de aumento na pressão intra-abdominal, é bastante provável tratar-se de incompetência esfíncteriana.

5.1.3 Diário miccional

A utilização de um diário miccional, que avalia a rotina urinária e de perdas, é um método bastante simples e muito útil na avaliação ini-

cial (15). O diário miccional permite avaliar o número de micções, número de episódios de IU e o volume de líquido ingerido e eliminado em 24 horas. A medida do volume urinado por micção pode ser usada para ajudar no diagnóstico, como por exemplo de bexiga hiperativa ou poliúria. O diário também pode ser usado para monitorar a resposta e eficácia do tratamento, além de ser amplamente utilizado em estudos clínicos e exercer um papel terapêutico, pois fornece ao paciente uma visão do comportamento da bexiga. Atenção especial deve ser dada em pacientes com IU grave, pois os dados obtidos em relação ao volume total em 24 horas podem ser inferiores do que a capacidade vesical. O período de aplicação do diário miccional é incerto na literatura, podendo variar de 2-3 dias até 3-7 dias.

Embora represente uma ferramenta útil no arsenal diagnóstico para determinados pacientes, existem algumas limitações. Não há evidências de que os resultados obtidos pelo diário miccional se correlacionem com o tipo de IU. Outro fator limitante é a dificuldade de alguns pacientes em entender e completar o diário de forma confiável, especialmente quando o tempo (dias) é prolongado. Além disso, o diário pode não ser útil para obter informações sobre sintomas que ocorrem de maneira menos frequente (1).

Um aspecto relevante na avaliação da incidência de IU masculina é o tipo e a gravidade dos sintomas, assim como os eventos precipitantes. A gravidade pode ser determinada pelo número de episódios de perdas ao dia, a necessidade de proteção (por exemplo, uso de fraldas ou absorventes, *clamp* peniano ou coletores externos) e o impacto da incontinência nas atividades da vida diária. Nesse sentido, o diário miccional pode ser útil especialmente naqueles casos em que existe dúvida sobre a gravidade do quadro e possibilidade de perda urinária por urgência associada (IU mista).

5.1.4 Exames complementares

Infecção urinária pode levar ao surgimento de IU. Um exame de análise de caracteres físicos, elementos e sedimentos na urina deve ser solicitado para descartar a possibilidade de infecção, bem como de outras alterações observáveis nesse exame.

A ultrassonografia do trato urinário e da pélvis nas mulheres permite avaliar a presença de massa(s) na cavidade pélvica, além de fornecer informações sobre resíduo pós-miccional (RPM) e lesões do trato urinário. A presença de resíduo pós-miccional < 50 ml é considerada normal.

Outros exames, como cistoscopia e uretrocistografia miccional, podem ser úteis, dependendo da apresentação inicial do quadro clínico. Após a avaliação, o médico deve ser capaz de determinar se a paciente apresenta IUE, IUU ou associação de ambas (IUM). O tratamento deve ser realizado considerando o tipo da IU, com o risco de insucesso ou a piora do quadro em casos de diagnóstico equivocado.

Nos homens o câncer de bexiga, carcinoma *in situ* de bexiga, infecções do trato urinário, estenose de uretra e cálculo vesical podem causar sintomas semelhantes à bexiga hiperativa e devem ser excluídos antes de se definir o tratamento de pacientes com suposta IUE. Por este motivo, a maioria das diretrizes sobre pacientes com sintomas do trato urinário inferior e IU orientam o uso do exame de urina como ferramenta útil na Atenção Primária (1).

Além disso, a análise e cultura da urina são necessárias antes do tratamento cirúrgico da incontinência urinária masculina. A infecção do trato urinário deve ser devidamente diagnosticada e adequadamente tratada.

A avaliação da função renal ser feita com a dosagem da creatinina sérica. A dosagem do antígeno prostático específico (PSA) também é necessária no estabelecimento do *status* do câncer.

5.1.5 Urodinâmica

A avaliação urodinâmica completa ou estudo urodinâmico (EUD) é um exame realizado para avaliar o funcionamento do trato urinário inferior. Em geral, o EUD é realizado quando há falha no tratamento clínico ou quando se planeja alguma forma de tratamento cirúrgico. Esse exame é essencial para definir e prever a resposta ao tratamento, podendo ser decisivo quanto à indicação ou não de um tratamento cirúrgico. O exame geralmente não gera dor, apenas um pequeno desconforto pela passagem do cateter uretral.

O estudo urodinâmico é amplamente utilizado como complemento ao diagnóstico clínico nas mulheres, pois pode ajudar a fornecer ou confirmar o diagnóstico, prever o resultado do tratamento e facilitar a orientação ao paciente e para direcionar o tratamento. Por todas estas razões, é um exame frequentemente utilizado, especialmente antes de tratamentos invasivos (16). A realização do estudo urodinâmico rotineiramente antes do tratamento cirúrgico ainda é debatido, pois há inconsistência nos dados de literatura (17).

O estudo urodinâmico nos homens pode ser útil na avaliação dos casos de IU pós-prostatectomia, por definir exatamente a causa da perda urinária, além de ajudar na quantificação objetiva da incontinência. A medida do fluxo urinário livre e do resíduo urinário pós-miccional é realizada no início do exame. O fluxo diminuído, associado ou não à presença de resíduo urinário, pode ser secundário à obstrução ou à diminuição da força de contração do detrusor. A análise da capacidade, da sensibilidade, da complacência e da presença de hiperatividade detrusora é feita por meio da cistometria. O estudo pressão-fluxo é realizado no final da cistometria e pode ajudar a diferenciar obstrução de anormalidades na contração vesical. Testes de esforço são realizados durante o enchimento vesical para ava-

liar a competência esfinteriana. Quando não for detectada a perda urinária aos esforços, estes devem ser repetidos após a remoção do cateter (1). A redução do fluxo urinário na presença da pressão vesical elevada confirma o diagnóstico de obstrução, enquanto que, na presença de baixa pressão, indica atividade ineficaz do detrusor.

5.1.6 Exames por imagem (uretrorretrografia retrógrada e miccional)

Nos homens, a detecção de estenose da anastomose vesicouretral ou estenose de uretra deve ser investigada quando se planeja um tratamento cirúrgico da IU em pacientes com baixo fluxo urinário ou sinais de obstrução no estudo urodinâmico (18). Quando não reconhecida, pode complicar significativamente as condutas cirúrgicas da IU pós-prostatectomia radical. Essa investigação pode ser feita por meio de uretrorretroscopia ou uretrorretrografia retrógrada e miccional.

5.2 Diagnóstico da Incontinência Urinária de Urgência (IUU)

O diagnóstico da bexiga hiperativa (BH) baseia-se na queixa clínica, exame físico (incluindo exame ginecológico) e exames laboratoriais de rotina. Tal avaliação em portadores de BH visa a excluir outras condições locais que cursam com os mesmos sintomas.

5.2.1 História

Tipicamente, pacientes portadores de BH apresentam as seguintes queixas:

- Urgência (imperiosidade para urinar ou sensação iminente de perda de urina);
- frequência (número de micções diárias superior a oito);
- noctúria (necessidade de acordar a noite devido a desejo miccional) com ou

sem incontinência de urgência associada (paciente sente vontade de urinar e não consegue chegar à toalete sem apresentar perda urinária).

Estes sintomas podem aparecer associados ou de forma isolada. Por definição, a presença de condições fisiopatológicas locais, que levem aos mesmos sintomas, exclui o diagnóstico de BH. Entre estas condições destacam-se:

- Neoplasia vesical, especialmente carcinoma *in situ* de bexiga;
- infecção do trato urinário inferior;
- medicamentos com efeitos colaterais sobre o trato urinário inferior, como alguns tipos de antidepressivos;
- litíase vesical;
- obstrução infravesical (geralmente decorrente de tratamento cirúrgico de IUE); e
- fatores emocionais.

Todas estas condições podem ser excluídas por meio de medidas simples, como uma boa anamnese, exame físico detalhado e exames laboratoriais de fácil realização.

Desta forma, na anamnese, além dos sintomas de BH a presença de sintomas associados, a presença de disúria e dor no baixo ventre durante a micção, acompanhada ou não febre, apontam para uma provável infecção do trato urinário.

A presença de hematúria macroscópica torna obrigatória a exclusão de neoplasia vesical. Antecedentes de cirurgia para correção de IUE, especialmente em pacientes sem sintomas de BH no pré-operatório, tornam necessária a exclusão de obstrução infravesical. Alterações de marcha, da fala ou de sensibilidade sugerem a coexistência de doença neurológica como causadora dos sintomas de BH. Além disto, é necessário caracterizar e quantificar a presença de noctúria pelo número de vezes que o paciente necessita acordar para ir ao banheiro durante à noite (19). É importante, principalmente em

mulheres, que se diferencie a urge-incontinência da incontinência de esforço. Também deve fazer parte da história a quantificação do grau de comprometimento da qualidade de vida do paciente decorrente de seus sintomas miccionais e não apenas em pacientes que apresentam incontinência urinária (20).

5.2.2 Exame físico

Apesar dos indivíduos com bexiga hiperativa não apresentarem, necessariamente, alterações no exame físico, a sua realização é fundamental no sentido de afastar outras doenças que podem levar a sintomas semelhantes aos de bexiga hiperativa (21, 22).

Deve-se atentar ao exame da região pélvica nas mulheres. A presença de globo vesical palpável aponta para uma possível incontinência paradoxal (por transbordamento). A detecção de massa(s) palpável(eis) em região pélvica sugere a presença de neoplasia que pode comprometer os nervos responsáveis pelo funcionamento da bexiga (23).

A realização de um exame neurológico sumário, no qual se avalia alteração de marcha, da sensibilidade perineal e do tônus do esfíncter anal também é fundamental. A normalidade destes parâmetros reflete uma integridade do centro medular sacral responsável pelo arco reflexo da micção e torna pouco provável a presença de doença neurológica com repercussão sobre o trato urinário inferior (24-26).

Adicionalmente, nas mulheres, a realização de exame ginecológico é mandatória, devendo-se verificar a presença de atrofia urogenital, prolapso genital e vulvo-vaginite atrófica. Durante o exame físico, a realização de teste de esforço, com a paciente em pé, permite, em muitos casos, o diagnóstico de perdas urinárias aos esforços que pode estar associada aos sintomas de BH (27, 28).

Em homens acima de 50 anos, a presença de aumento prostático, avaliado durante o

toque retal, pode sugerir a presença de obstrução infravesical e, portanto, uma hiperatividade secundária. O exame de toque retal também permite avaliar as condições do assoalho pélvico (29, 30).

5.2.3 Diário miccional

Deve ser solicitado ao paciente seu preenchimento, pois permite diferenciar diversas condições que podem simular bexiga hiperativa. Indivíduos com bexiga hiperativa geralmente urinam pequenos volumes em intervalos de tempo reduzidos durante o dia e à noite. Pacientes idosos, em especial, podem apresentar sintomas do trato urinário inferior, inclusive incontinência urinária, decorrentes de sobrecarga do trato urinário inferior causada por excesso de ingestão hídrica ou mesmo da presença de doença metabólica mal controlada, como a diabetes (31).

5.2.4 Exames laboratoriais

A análise do sedimento urinário e cultura e antibiograma de urina devem ser solicitados em todos os pacientes com quadro clínico de BH. A presença de infecção bacteriana pode desencadear sintomas semelhantes aos observados em indivíduos com BH, e o tratamento buscará a resolução do quadro infeccioso (32).

Da mesma forma, a presença de hematúria na ausência de infecção sugere a possibilidade de doença neoplásica ou litíase renal que deverão ser adequadamente investigadas. Dosagens séricas de creatinina e glicose são sempre recomendadas. Pacientes em fases iniciais de insuficiência renal podem ter sintomas de BH. Pacientes diabéticos com glicemia elevada apresentam diurese osmótica, resultando em volumes urinários elevados com consequente sobrecarga do trato urinário inferior e sintomas de BH (32).

5.2.5 Urodinâmica

A urodinâmica é o exame para avaliação funcional do trato urinário inferior. Deve ser solicitado quando o paciente apresentar sintomas e sinais que não possam ser explicados apenas por hiperatividade primária (p. ex., infecções do trato urinário) (33, 34).

De forma geral, recomenda-se a realização desse exame nas seguintes condições (23):

- Falha do tratamento inicial;
- presença de resíduo pós-miccional significativo;
- cirurgia prévia do trato urinário inferior;
- suspeita de que os sintomas de BH decorram de doenças associadas mais graves, como doença neurológica com acometimento das estruturas neurais responsáveis pela inervação do trato urinário inferior; ou
- quando os sintomas parecem decorrer de quadro doloroso sugerindo afecção irritativa (cistite intersticial)

Basicamente, a cistometria de indivíduos com BH pode ser normal nos casos de urgência sensorial ou apresentar contrações detrusoras durante o enchimento (urgência motora). A presença de dor progressiva durante o enchimento vesical sugere o diagnóstico de cistite intersticial(35).

5.2.6 Exame de imagem

A ultrassonografia pélvica permite identificar a presença de lesão(ões) tumoral(ais), cálculos urinários e sintomas indiretos de obstrução do trato urinário, tais como dilatações pielo-ureterais, etc. A ultrassonografia também permite avaliar o volume prostático bem como o resíduo pós-miccional. Deve ser solicitada quando permanecer qualquer dúvida quanto ao diagnóstico do paciente (36-38).

6 TRATAMENTO

6.1 Tratamento da IUE

6.1.1 Tratamento conservador da IUE e medidas gerais

No tratamento da IUE, sempre é recomendada a conduta conservadora antes do tratamento invasivo. Nas mulheres o tratamento conservador incluem mudanças no estilo de vida e a adoção de técnicas de reabilitação. O tratamento conservador por meio de orientação, exercícios pélvicos e *biofeedback* deve ser a primeira escolha nos primeiros 12 meses,

por antecipar a recuperação espontânea da continência (39).

Os fatores de estilo de vida que podem estar associados à IUE incluem obesidade, dieta, nível de atividade física e ingestão de líquidos. A adequação desses fatores pode melhorar a IUE. A escolha da terapia inicial deve levar em consideração a preferência da paciente e o contexto clínico geral avaliado de acordo com o item 5. Diagnóstico.

Nas mulheres, o excesso de peso foi identificado como um fator de risco para a IU em muitos estudos epidemiológicos (40, 41). Há

evidências de que a prevalência de IUE aumenta proporcionalmente ao aumento do índice de massa corpórea (IMC) (42). Nos casos de obesidade e sobrepeso, a perda de 5% do peso corporal inicial tem impacto na redução dos sintomas da IU. Revisão sistemática concluiu que a perda de peso foi benéfica na melhora da IU (40, 43, 44).

Nas mulheres, a atividade física regular pode fortalecer a musculatura do assoalho pélvico e possivelmente diminuir o risco de desenvolvimento de IU, especialmente IUE. No entanto, é possível que o exercício físico pesado possa agravar o quadro. Estudos em diferentes populações concluíram que o exercício físico extenuante aumenta o risco de IUE durante os períodos de atividade física (45-47). Por outro lado, a presença de IU pode impedir que as mulheres façam exercícios (48). Existem evidências de qualidade baixa de que a prática de exercício de intensidade moderada diminui a IUE em mulheres de meia-idade e que isso pode estar relacionado ao controle de peso (1). Dessa maneira, a recomendação de exercício físico para indivíduos com IUE é condicionada à gravidade do quadro, à presença de comorbidades e à supervisão por profissional da saúde.

A modificação da ingestão de líquidos, em particular a restrição, é uma conduta comumente usada por pessoas com IU para aliviar os seus sintomas. O aconselhamento pelos profissionais da saúde sobre a ingestão de líquidos deve basear-se numa ingestão de líquidos em 24 horas que seja suficiente para evitar a desidratação(49).

Nos homens, o tratamento conservador por meio de orientação, exercícios pélvicos e *biofeedback* deve ser a primeira escolha nos primeiros 12 meses, por antecipar a recuperação espontânea da continência (39). Os fatores de estilo de vida que podem estar associados à IUE incluem dieta, micção de horário e adequação da ingestão de líquidos. A adequação desses fatores pode melhorar a IUE.

6.1.2 Reabilitação - Treinamento dos Músculos do Assoalho Pélvico (TMAP)

O treinamento dos músculos do assoalho pélvico (TMAP) se constitui de um programa no qual as pacientes são orientadas a contrair os músculos do assoalho pélvico (MAP) por um tempo progressivo, repetidas vezes ao longo do dia. O TMAP é recomendado como primeira linha de tratamento, considerando a preferência da paciente, para melhorar a função do assoalho pélvico e a estabilidade da uretra. Em situações de não adesão, recusa da paciente ou falha do TMAP, outras formas de tratamento serão indicadas, conforme descrito neste Protocolo. O TMAP pode ser associado ao *biofeedback* (por meio de estímulos visuais, táteis ou auditivos), estimulação elétrica de superfície ou cones vaginais (49-52).

O TMAP não apresenta contraindicações no tratamento das mulheres e não está associado a efeitos colaterais. Fundamenta-se no incremento da força de contração dos músculos do assoalho pélvico e de suporte dos órgãos pélvicos. Contudo, a manutenção dos resultados depende da continuidade dos exercícios (49). O tratamento da IU com TMAP no período do pós-parto precoce aumenta as chances de continência por até 12 meses (53, 54).

A IUE masculina após a prostatectomia apresenta característica de resolução espontânea na maioria dos casos, no prazo de 6 a 12 meses (55). A realização de técnicas de reabilitação, nos primeiros meses do pós-operatório, pode acelerar o tempo de recuperação da continência. Nesse período, o TMAP pode ser recomendado considerando a preferência do paciente. O TMAP não oferece benefício para tratamento da IU aos 12 meses após a prostatectomia,(56). Há evidências contraditórias sobre se o treinamento vesical, estimulação elétrica ou *biofeedback* aumentam a eficácia da TMAP isolado nos homens (49).

6.1.3 Biofeedback

O *Biofeedback* é considerado um tratamento adjunto para o TMAP, pois permite que os pacientes observem a contração dos MAP enquanto realizam os exercícios. Atua como adjuvante ao TMAP, motiva os pacientes a conseguir uma contração muscular mais forte e, assim, estimula a adesão ao treinamento intensivo. As medidas da atividade dos MAP podem ser avaliadas por perineômetro ou eletromiografia (57, 58).

Os esquemas de tratamento supervisionados de maior intensidade e a adição de *biofeedback* conferem maior benefício. Apoia-se o princípio geral de que uma maior eficácia é alcançada por meio da associação de diferentes tipos de tratamento e aumento progressivo da intensidade. A adição do Biofeedback ao TMAP pode promover melhor coordenação e controle dos MAP quando comparado ao TMAP sem o Biofeedback (49, 51, 59).

6.2 Tratamento da IUU

6.2.1 Tratamento conservador da IUU e medidas gerais

A mudança de estilo de vida é a opção de primeira linha para todos os pacientes com IUU. Consiste em mudanças de hábitos para aliviar os sintomas vesicais e reeducação vesical para treinar habilidades para controlar a IUU. São medidas de fácil aplicação, baixo custo, porém dependem da compreensão, motivação e adesão do paciente, bem como de incentivo pelo profissional da saúde (60-63).

As orientações compreendem o diário miccional, orientações para dieta e ingestão hídrica, estratégias para o controle do desejo miccional, treinamento dos músculos do assoalho pélvico (com ou sem *biofeedback*) e estimulação elétrica.

O Treinamento vesical é a terapia de primeira linha para adultos com IUU. Consiste em um programa de educação do paciente com um esquema de micção programada com ajuste gradual dos intervalos. Os objetivos específicos são corrigir os hábitos defeituosos de micção frequente, melhorar o controle sobre a urgência, prolongar os intervalos de micção, aumentar a capacidade da bexiga, reduzir episódios de incontinência e restaurar confiança do paciente (49).

Mudanças de hábitos incluem a redução da ingestão de líquidos, cafeína, alimentos ácidos e álcool, além da orientação como perda de peso, cessação do tabagismo e tratamento da constipação (64).

6.2.2 Reabilitação - Treinamento dos Músculos do Assoalho Pélvico (TMAP), *Biofeedback* ou estimulação do nervo tibial

O TMAP pode ser usado para o controle da IUU, uma vez que a contração do detrusor pode ser inibida por uma contração voluntária dos músculos do assoalho pélvico (MAP). O paciente é instruído a não se apressar para ir ao banheiro e fazer a contração dos MAP repetidamente até o controle da sensação de urgência e evitar a IU (65, 66).

Observa-se redução nos episódios de incontinência em mulheres com IUU que realizaram TMAP com *biofeedback* em comparação com TMAP com palpação digital, sem *biofeedback*. A qualidade de vida foi significativamente maior após TMAP com *biofeedback* (67).

A estimulação percutânea do nervo tibial é uma forma de neuromodulação que proporciona a estimulação retrógrada ao plexo do nervo sacral por meio de um eletrodo inserido no tornozelo, cefálico ao maléolo medial, uma área anatômica reconhecida como o centro da bexiga. A estimulação transcutânea do nervo tibial é menos invasiva do que estimulação percutânea e pode ser posicionada na região do tornozelo com o uso de eletrodos de superfície (68).

A Eletroestimulação, sempre que disponível, deve ser considerada complementar à terapia comportamental em pacientes com IUU. Em teoria, a neuroestimulação deve ser minimamente invasiva, facilmente aplicável e não causar constrangimento desnecessário. Além disso, a sustentabilidade e a relação custo-eficácia são relevantes considerando tratamentos farmacológicos (49, 69, 70).

São descritos diferentes protocolos de tratamento (3, 6, 8, 12 semanas) com os dados mais objetivos a favor do esquema de 12 semanas (71). Sendo assim, o estímulo deve ser feito uma vez por semana até, no máximo, 12 semanas. A extensão do tratamento deve levar em conta a gravidade do quadro e resposta ao tratamento.

6.2.3 Outros tratamentos

A avaliação de medicamentos da classe de antimuscarínicos, atualmente registrados no Brasil para o tratamento da bexiga hiperativa, como a oxibutinina, tolterodina, solifenacina e darifenacina e também o agonista beta-3 mirabegrona, foi procedida pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no

SUS (CONITEC), e esses medicamentos não tiveram o uso recomendado. Estas tecnologias apresentam dados de eficácia semelhante, sendo as principais diferenças observadas nos esquemas de administração e nos efeitos adversos. As evidências indicam que, mesmo que o uso dos antimuscarínicos e a mirabegrona, comparativamente ao placebo, resulte em redução de episódios de IU/dia e do número de micções/dia, essa redução é inconsistente e não representa relevância clínica expressiva, já que corresponde em geral a menos de 01 episódio/dia. A maioria dos estudos avaliados apresentou risco de viés elevado, tempo de seguimento curto e resultados heterogêneos. Os estudos também apontam que existe dúvida quanto à manutenção do efeito de redução de 100% dos episódios de IU (taxa de cura), haja vista que os testes são realizados apenas após três dias de diário miccional. A razão de custo-efetividade incremental para a redução de 01 episódio de IU/dia apresentou altos valores. Assim, após a análise desse conjunto de evidências a recomendação de não incorporar estas tecnologias foi publicada pelas portarias SCTIE/MS nº 33/2019 e no 34/2019 (72, 73).

7 MONITORAMENTO

Boas práticas clínicas pressupõem ao menos uma avaliação em intervalo de tempo recente após a conclusão de etapa básica de medidas conservadoras fisioterápicas (tempo mínimo de 3 meses) e avaliações periódicas de seguimento. A definição da periodicidade nas avaliações de seguimento após outras modalidades de tratamento fica a cargo do médico assistente.

Em tais atendimentos, a obtenção de informações clínicas por anamnese e exame físico são quesitos intuitivos, não sendo necessária a realização de propedêutica complementar. O exame físico deve conter:

- Avaliação clínica geral;
- pesquisa dos reflexos cutâneo anal e bulboesponjoso;
- em homens, toque retal e avaliação da força de contração esfínteriana anal;
- em mulheres, inspeção pélvica geral, avaliação vulvar e vaginal, inclusive toque para avaliação de força de contração muscular perineal, pesquisa de mobilidade uretral, da existência de prolapso genitais e de incontinência urinária mediante manobras de esforço.

8 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

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

No âmbito da Atenção Primária, os pacientes podem ser atendidos por profissionais capacitados para orientação de técnicas de reabilitação e acompanhamento do tratamento. Os procedimentos de reabilitação devem ser prescritos e realizados por profissionais da

saúde devidamente qualificados e compreendem o treinamento dos músculos do assoalho pélvico, associado ou não ao biofeedback e à eletroestimulação do nervo tibial. No SUS, o procedimento que registra essas técnicas é o 03.02.01.002-5 - Atendimento fisioterapêutico em pacientes c/ disfunções uroginecológicas.

Nos casos de indicação cirúrgica (por exemplo, cirurgia de Burch em mulheres), deve-se dar o encaminhamento aos hospitais que realizem este procedimento.

REFERÊNCIAS

1. STASKIN, D.; KELLEHER, C. Initial Assessment of Urinary Incontinence in Adult Male and Female Patients (5A); Patient-Reported Outcome Assessment (5B). *In: INTERNATIONAL CONSULTATION ON INCONTINENCE*, 5., Feb. 2013, Paris. **Incontinence**. Paris: Health Publication Ltd., 2013. p. 361-388.
2. D'ANCONA, C. *et al.* The International Continence Society (ICS) report on the terminology for adult male lower urinary tract and pelvic floor symptoms and dysfunction. **Neurourol. Urodyn.**, v. 38, n. 2, p. 433-477, 2019.
3. DZIEKANIAK, A. C. M. *et al.* Incontinência urinária entre idosos residentes em área rural de município do sul do Brasil / Urinary incontinence among older adults living in the rural area of a municipality in southern Brazil. **Geriatr., Gerontol. Aging. (Impr.)**, v. 13, n. 1, p. 4-10, 2019.
4. WILSON, L. B. J. *et al.* Annual direct cost of urinary incontinence. **Obstetrics & Gynecology**, v. 98, n. 3, p. 398-406, 2001.
5. NORTON, P.; BRUBAKER L. Urinary incontinence in women. **Lancet**, v. 367, n. 9504, p. 57-67, 2006.
6. TAMANINI, J. T. *et al.* Analysis of the prevalence of and factors associated with urinary incontinence among elderly people in the Municipality of Sao Paulo, Brazil: SABE Study (Health, Wellbeing and Aging). **Cadernos de saúde pública**, v. 25, n. 8, p. 1756-1762, 2009.
7. HUNSKAAR, S. B. K. *et al.* Epidemiology of urinary (UI) and faecal (FI) incontinence and pelvic organ prolapse (POP). **Incontinence**, v. 1, p. 255-312, 2005.
8. FLEISCHMANN, N. F. A.; BLAIVAS, J. G.; PANAGOPOULOS, G. Sphincteric urinary incontinence: relationship of vesical leak point pressure, urethral mobility and severity of incontinence. **The Journal of urology**, v. 169, n. 3, p. 999-1002, 2003.

9. BROWN, J. S. *et al.* Prevalence of Urinary Incontinence and Associated Risk Factors in Postmenopausal Women. **Obstetrics & Gynecology**, v. 94, n. 1, p. 66-70, 1999.
 10. HABIB, N. A.; LUCK, R. J. Results of transurethral resection of the benign prostate. **British Journal of Surgery**, v. 70, n. 4, p. 218-219, 1983.
 11. METTLIN, C. J. *et al.* Results of hospital cancer registry surveys by the American College of Surgeons. **Cancer**, v. 80, n. 9, p. 1875-1881, 1997.
 12. RUDY, D. C.; WOODSIDE, J. R.; CRAWFORD, E. D. Urodynamic evaluation of incontinence in patients undergoing modified Campbell radical retropubic prostatectomy: a prospective study. **The Journal of urology**, v. 132, n. 4, p. 708-712, 1984.
 13. FICAZZOLA, M. A. N. V. The etiology of post-radical prostatectomy incontinence and correlation of symptoms with urodynamic findings. **The Journal of urology**, v. 160, n. 4, p. 1317-1320, 1998.
 14. RESNICK, N. M.; YALLA, S. V. Management of urinary incontinence in the elderly. **New England Journal of Medicine**, v. 313, n. 13, p. 800-805, 1985.
 15. ABRAMS, P.; KLEVMARK, B. Frequency volume charts: an indispensable part of lower urinary tract assessment. **Scandinavian journal of urology and nephrology Supplementum**, v. 179, p. 47-53, 1996.
 16. NAMBIAR, A. K. *et al.* European Association of U. The Role of Urodynamics in the Evaluation of Urinary Incontinence: The European Association of Urology Recommendations in 2016. **Eur. Urol.**, v. 71, n. 4, p. 501-503, 2017.
 17. ZIMMERN, P. L. H. *et al.* Pre-operative urodynamics in women with stress urinary incontinence increases physician confidence, but does not improve outcomes. **Neurourology and urodynamics**, v. 33, n. 3, p. 302-306, 2014.
 18. BLAIVAS, J. G. Pathophysiology and differential diagnosis of benign prostatic hypertrophy. **Urology**, v. 32, p. 5-11, 1988. Suppl. 6.
 19. ABRAMS, P. *et al.* The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. **Neurourol Urodyn**, v. 21, n. 2, p. 167-178, 2002.
 20. COYNE, K. S. *et al.* The impact of urinary urgency and frequency on health-related quality of life in overactive bladder: results from a national community survey. **Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research**, v. 7, n. 4, p. 455-463, 2004.
 21. NITTI, V.; TANEJA, S. Overactive bladder: achieving a differential diagnosis from other lower urinary tract conditions. **Int. J. Clin. Pract.**, v. 59, n. 7, p. 825-830, 2005.
 22. WYNDAELE, J. J. Overactive bladder, differential diagnosis, and clinical utility of fesoterodine. **Int. J. Gen. Med.**, v. 5, p. 943-951, 2012.
 23. TRUZZI, J. C. *et al.* Overactive bladder - 18 years - Part I. **Int. Braz. J. Urol.**, v. 42, n. 2, p. 188-198, 2016.
 24. HOOD, B.; ANDESON, K. E. Common theme for drugs effective in overactive bladder treatment: inhibition of afferent signaling from the bladder. **International Journal of Urology**, v. 20, n. 1, p. 21-27, 2013.
 25. KENNELLY, M. J.; DEVOE, W. B. Overactive bladder: pharmacologic treatments in the neurogenic population. **Reviews in urology**, v. 10, n. 3, p. 182-191, 2008.
-

26. LERON, E. *et al.* Overactive Bladder Syndrome: Evaluation and Management. **Curr. Urol.**, v. 11, n. 3, p. 117-125, 2018.
 27. LUKACZ, E. S. *et al.* Urinary Incontinence in Women: a review. **JAMA**, v. 318, n. 16, p. 1592-1604, 2017.
 28. NICE. **Urinary incontinence and pelvic organ prolapse in women overview**. 2019. Disponível em: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/urinary-incontinence-and-pelvicorgan-prolapse-in-women>. Acesso em: 1 jul. 2019.
 29. GRATZKE, C. *et al.* EAU Guidelines on the Assessment of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms including Benign Prostatic Obstruction. **Eur. Urol.**, v. 67, n. 6, p. 1099-1109, 2015.
 30. NICE. **Lower urinary tract symptoms in men: management - Clinical guideline [CG97]**. 2010. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg97>. Acesso em: 1 jul. 2019.
 31. BRIGHT, E.; DRAKE, M. J.; ABRAMS, P. Urinary diaries: evidence for the development and validation of diary content, format, and duration. **Neurourol. Urodyn.**, v. 30, n. 3, p. 348-352, 2011.
 32. NITTI, V. Clinical testing for overactive bladder. **Can. Urol. Assoc. J.**, v. 5, n. 5, p. S137-S138, 2011. Suppl. 2.
 33. ROVNER, E. *et al.* Urodynamic results and clinical outcomes with intradetrusor injections of onabotulinumtoxinA in a randomized, placebo-controlled dose-finding study in idiopathic overactive bladder. **Neurourol. Urodyn.**, v. 30, n. 4, p. 556-562, 2011.
 34. ROVNER, E. S.; GOUDELOCKE, C. M. Urodynamics in the evaluation of overactive bladder. **Curr. Urol. Rep.**, v. 11, n. 5, p. 343-347, 2010.
 35. AL-HAYEK, S.; ABRAMS, P. Cystometry and overactive bladder: The need for provocative testing. **Current Bladder Dysfunction Reports**, v. 4, n. 4, p. 215-219, 2009.
 36. PANAYI, D. C. *et al.* Ultrasound measurement of bladder wall thickness is associated with the overactive bladder syndrome. **Neurourol. Urodyn.**, v. 29, n. 7, p. 1295-1298, 2010.
 37. RACHANENI, S. *et al.* Bladder ultrasonography for diagnosing detrusor overactivity: test accuracy study and economic evaluation. **Health Technol. Assess.**, v. 20, n. 7, p. 1-150, Jan. 2016.
 38. YILMAZ, Z.; VOYVODA, B.; SIRINOCÁK, P. B. Overactive bladder syndrome and bladder wall thickness in patients with obstructive sleep apnea syndrome. **Int. Braz. J. Urol.**, v. 44, n. 2, p. 330-337, 2018.
 39. BONO, A. A. *et al.* Urinary continence after radical prostatectomy. Prognostic factors and recovery time. **Actas urológicas españolas**, v. 25, n. 8, p. 544-548, 2001.
 40. HUNSKAAR, S. A systematic review of overweight and obesity as risk factors and targets for clinical intervention for urinary incontinence in women. **Neurourol. Urodyn.**, v. 27, n. 8, p. 749-757, 2008.
 41. SUBAK, L. L. *et al.* Weight loss to treat urinary incontinence in overweight and obese women. **N. Engl. J. Med.**, v. 360, n. 5, p. 481-490, 2009.
 42. NYGAARD, I. *et al.* Prevalence of symptomatic pelvic floor disorders in US women. **JAMA**, v. 300, n. 11, p. 1311-1316, 2008.
 43. BURKHARD, F. *et al.* **EAU-Guidelines on urinary incontinence in adults**. 2016 Disponível em: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Urinary-Incontinence-2016.pdf>. Acesso em: 1 jul. 2019.
 44. GOZUKARA, Y. M. *et al.* The improvement in pelvic floor symptoms with weight loss in obese women does not correlate with the changes in pelvic anatomy. **Int. Urogynecol. J.**, v. 25, n. 9, p. 1219-1225, 2014.
-

45. HANNESTAD, Y. S. *et al.* Are smoking and other lifestyle factors associated with female urinary incontinence? The Norwegian EPINCONT Study. **BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology**, v. 110, n. 3, p. 247-254, 2003.
 46. JORGENSEN, S.; HEIN, H. O.; GYNTELBERG, F. Heavy lifting at work and risk of genital prolapse and herniated lumbar disc in assistant nurses. **Occupational medicine**, Oxford, England, v. 44, n. 1, p. 47-49, 1994.
 47. NYGAARD, I. E. *et al.* Urinary incontinence in elite nulliparous athletes. **Obstetrics and gynecology**, v. 84, n. 2, p. 183-187, 1994.
 48. BROWN, W. J.; MILLER, Y. D. Too wet to exercise? Leaking urine as a barrier to physical activity in women. **Journal of science and medicine in sport**, v. 4, n. 4, p. 373-378, 2001.
 49. BURKHARD, F. *et al.* **EAU-Guidelines on urinary incontinence in adults**. 2016 Disponível em: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Urinary-Incontinence-2016.pdf>. Acesso em: 1 jul. 2019.
 50. IMAMURA, M. *et al.* Systematic review and economic modelling of the effectiveness and cost-effectiveness of non-surgical treatments for women with stress urinary incontinence. **Health Technol. Assess.**, v. 14, n. 40, p. 1-188, iii-iv, 2010.
 51. SHAMLIYAN, T.; WYMAN, J.; KANE, R. L. **AHRQ Comparative Effectiveness Reviews**. Nonsurgical Treatments for Urinary Incontinence in Adult Women: Diagnosis and Comparative Effectiveness. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2012.
 52. HAY-SMITH, E. J. *et al.* Comparisons of approaches to pelvic floor muscle training for urinary incontinence in women. **Cochrane Database Syst. Rev.**, v. 12, 2011. CD009508.
 53. BOYLE, R. *et al.* Pelvic floor muscle training for prevention and treatment of urinary and faecal incontinence in antenatal and postnatal women. **Cochrane Database Syst. Rev.**, v. 10, 2012. CD007471.
 54. HADDOW, G.; WATTS, R.; ROBERTSON, J. Effectiveness of a pelvic floor muscle exercise program on urinary incontinence following childbirth. **Int. J. Evid. Based Healthc.**, v. 3, n. 5, p. 103-146, 2005.
 55. VAN KAMPEN, M. *et al.* Prediction of urinary continence following radical prostatectomy. **Urologia internationalis**, v. 60, n. 2, p. 80-84, 1998.
 56. CAMPBELL, S. E. *et al.* Conservative management for postprostatectomy urinary incontinence. **Cochrane Database Syst. Rev.**, v. 1, 2012. CD001843.
 57. FITZ, F. F. *et al.* Biofeedback for the treatment of female pelvic floor muscle dysfunction: a systematic review and meta-analysis. **Int. Urogynecol. J.**, v. 23, n. 11, p. 1495-1516, 2012.
 58. BO, K. Pelvic floor muscle training in treatment of female stress urinary incontinence, pelvic organ prolapse and sexual dysfunction. **World J. Urol.**, v. 30, n. 4, p. 437-443, 2012.
 59. BURNS, P. A. *et al.* A comparison of effectiveness of biofeedback and pelvic muscle exercise treatment of stress incontinence in older community-dwelling women. **Journal of gerontology**, v. 48, n. 4, p. M167-174, 1993.
 60. ROBINSON, D.; GIARENIS, I. The medical management of refractory overactive bladder. **Maturitas**, v. 74, n. 4, p. 386-390, 2013.
 61. GIARENIS, I.; CARDOZO, L. Management of refractory overactive bladder. **Minerva ginecológica**, v. 65, n. 1, p. 41-52, 2013.
 62. GORMLEY, E. A. *et al.* Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline. **J. Urol.**, v. 188, p. 2455-2463, 2012. Suppl. 6.
-

63. SYAN, R.; BRUCKER, B. M. Guideline of guidelines: urinary incontinence. **BJU Int.**, v. 117, n. 1, p. 20-33, 2016.
 64. OUSLANDER, J. G. Management of overactive bladder. **N. Engl. J. Med.**, v. 350, n. 8, p. 786-799, 2004.
 65. BURGIO, K. L.; WHITEHEAD, W. E.; ENGEL, B. T. Urinary incontinence in the elderly. Bladder-sphincter biofeedback and toileting skills training. **Annals of internal medicine**, v. 103, n. 4, p. 507-515, 1985.
 66. DE GROAT, W. C. A neurologic basis for the overactive bladder. **Urology**, v. 50, p. 36-52, 1997. Suppl. 6. Discussion 53-56.
 67. BURGIO, K. L. *et al.* Combined behavioral and individualized drug therapy versus individualized drug therapy alone for urge urinary incontinence in women. **J. Urol.**, v. 184, n. 2, p. 598-603, 2010.
 68. BOOTH, J. *et al.* A feasibility study of transcutaneous posterior tibial nerve stimulation for bladder and bowel dysfunction in elderly adults in residential care. **J. Am. Med. Dir. Assoc.**, v. 14, n. 4, p. 270-274, 2013.
 69. DE WALL, L. L.; HEESAKKERS, J. P. Effectiveness of percutaneous tibial nerve stimulation in the treatment of overactive bladder syndrome. **Res. Rep. Urol.**, v. 9, p. 145-157, 2017.
 70. SCHREINER, L. *et al.* Randomized trial of transcutaneous tibial nerve stimulation to treat urge urinary incontinence in older women. **Int. Urogynecol. J.**, v. 21, n. 9, p. 1065-1070, 2010.
 71. YOONG, W. *et al.* Sustained effectiveness of percutaneous tibial nerve stimulation for overactive bladder syndrome: 2-year follow-up of positive responders. **Int. Urogynecol. J.**, v. 24, n. 5, p. 795-799, 2013.
 72. BRASIL. Ministério da Saúde. **Relatório nº 467**: Antimuscarínicos (oxibutinina, tolterodina, solifenacina e darifenacina) para o tratamento da Incontinência Urinária de Urgência. Portaria SCTIE/MS nº 33/2019 – Publicada em 28/06/2019. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2019.
 73. BRASIL. Ministério da Saúde. **Relatório nº 466**: Mirabegrona para o tratamento de incontinência urinária de urgência (IUU). Portaria SCTIE/MS nº 34/2019 – Publicada em 28/06/2019. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2019.
-



APÊNDICE

A) Metodologia

Com a presença de oito membros do Grupo Elaborador, sendo cinco especialistas e três metodologistas, e um representante do Comitê Gestor, uma reunião presencial para definição do escopo deste Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) foi conduzida. Todos os componentes do Grupo Elaborador preencheram o formulário de Declaração de Conflitos de Interesse, que foram enviados ao Ministério da Saúde como parte dos resultados.

Inicialmente, a macroestrutura do PCDT foi estabelecida com base na Portaria SAS/MS N° 375, de 10 de novembro de 2009, que define o roteiro para elaboração dos PCDT, especificando-se as seções do documento.

Após essa definição, cada seção foi detalhada e discutida entre o Grupo Elaborador, com o objetivo de identificar as tecnologias para levantamento das evidências. Considerando as tecnologias já disponíveis no SUS, as novas tecnologias foram identificadas.

Os participantes elencaram questões de pesquisa, estruturadas de acordo com o acrônimo PICO, para cada tecnologia que necessitasse de avaliação das evidências para análise pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), considerando também casos de incertezas atuais sobre seu uso.

Figura 1 – Definição da questão de pesquisa estruturada de acordo com o acrônimo PICO

| | |
|---|--|
| P | População ou condição clínica |
| I | <ul style="list-style-type: none">• Intervenção, no caso de estudos experimentais• Fator de exposição, em caso de estudos observacionais• Teste índice, nos casos de estudos de acurácia diagnóstica |
| C | <ul style="list-style-type: none">• Controle, de acordo com tratamento/níveis de exposição do fator/exames disponíveis no SUS |
| O | <ul style="list-style-type: none">• Controle, de acordo com tratamento/níveis de exposição do fator/exames disponíveis no SUS |

Fonte: autoria própria.

Ao final dessa dinâmica, sete questões de pesquisa foram definidas para o presente PCDT (Quadro 1).

Quadro 1 – Questões de pesquisa elencadas pelo Grupo Elaborador do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

| Número | Descrição | Seção |
|--------|--|------------|
| 1 | O uso de tela de polipropileno (sintética) é mais eficaz que conduta cirúrgica sem tela? | Tratamento |
| 2 | Quais são as indicações, eficácia e potenciais complicações da cirurgia de sling masculino? | Tratamento |
| 3 | Quais são as indicações, eficácia e potenciais complicações da cirurgia de esfíncter urinário artificial? | Tratamento |
| 4 | Qual a eficácia e segurança dos medicamentos antimuscarínicos (oxibutinina, tolterodina, solifenacina e darifenacina) para o tratamento da incontinência urinária de urgência? | Tratamento |
| 5 | Qual a eficácia e segurança da Mirabegrona para o tratamento da incontinência urinária de urgência? | Tratamento |
| 6 | Quais são as indicações, eficácia e segurança da toxina botulínica A (onabotulinumtoxinA) no tratamento da incontinência urinária de urgência? | Tratamento |
| 7 | Quais são as indicações, eficácia e segurança da neuromodulação sacral no tratamento da incontinência urinária de urgência? | Tratamento |

Fonte: autoria própria.

Após a avaliação das perguntas pelo Comitê gestor do PCDT de incontinência urinária, foi identificado que a temática poderia ser dividida em dois grandes grupos, tratamento cirúrgico e não cirúrgico. Assim, considerando prioridades e tempo dedicado para a elaboração do documento, foram focadas as duas perguntas estruturadas, relativas à avaliação da eficácia e da segurança dos antimuscarínicos e da mirabegrona para o controle da IUU. De acordo com o Comitê gestor do PCDT, as demais tecnologias, cirúrgicas, poderão ser abordadas em uma nova versão do PCDT ou em outro documento.

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

Coube aos metodologistas do Grupo Elaborador atuarem na elaboração das estratégias e busca nas bases de dados MEDLINE via Pubmed e Embase, para cada questão de pesquisa definida no PCDT. As bases de dados Epistemonikos e Google acadêmico também foram utilizadas para validar os achados das buscas nas bases primárias de dados.

O fluxo de seleção dos artigos foi descritivo, por questão de pesquisa. A seleção das evidências foi realizada por um metodologista e respeitou o conceito da hierarquia das evidências. Dessa forma, na etapa de triagem das referências por meio da leitura do título e resumo, os estudos que potencialmente preenchessem os critérios PICO foram mantidos, independentemente do deline-

amento do estudo. Havendo ensaios clínicos randomizados, preconizou-se a utilização de revisões sistemáticas com meta-análise. Havendo mais de uma revisão sistemática com meta-análise, a mais completa, atual e com menor risco de viés foi selecionada. Se a sobreposição dos estudos nas revisões sistemáticas com meta-análise era pequena, mais de uma revisão sistemática com meta-análise foi considerada. Quando a revisão sistemática não tinha meta-análise, preferiu-se considerar os estudos originais, por serem mais completos em relação às descrições das variáveis clínico-demográficas e desfechos de eficácia/segurança. Adicionalmente, checkou-se a identificação de ensaios clínicos randomizados adicionais, para complementar o corpo das evidências, que poderiam não ter sido incluídos nas revisões sistemáticas com meta-análises selecionadas por conta de limitações na estratégia de busca da revisão ou por terem sido publicados após a data de publicação da revisão sistemática considerada. Na ausência de ensaios clínicos randomizados, priorizou-se os estudos comparativos não randomizados e, por fim, as séries de casos. Quando apenas séries de casos foram identificadas e estavam presentes em número significativo, definiu-se um tamanho de amostra mínimo para a inclusão. Mesmo quando ensaios clínicos randomizados eram identificados, mas séries de casos de amostras significativas também fossem encontradas, essas também eram incluídas, principalmente para compor o perfil de segurança da tecnologia. Quando, durante o processo de triagem, era percebida a escassez de evidências, estudos similares, que atuassem como provedores de evidência indireta para a questão de pesquisa, também foram mantidos, para posterior discussão para definir a inclusão ou não ao corpo da evidência. Os estudos excluídos tiveram suas razões de exclusão relatadas, mas não referenciadas, por conta da extensão do documento. O detalhamento desse processo de seleção é descrito por questão de pesquisa correspondente, ao longo deste Apêndice.

Com o corpo das evidências identificado, procedeu-se à extração dos dados quantitativos dos estudos. Esta extração foi feita por um metodologista e revisado por um segundo, em uma única planilha de Excel. As características dos participantes nos estudos foram definidas com base na importância para interpretação dos achados e com o auxílio do especialista relator da questão. As características dos estudos também foram extraídas, bem como os desfechos de importância definidos na questão de pesquisa.

O risco de viés dos estudos foi avaliado de acordo com o delineamento de pesquisa e ferramenta específica. Apenas a conclusão desta avaliação foi reportada. Caso o estudo apresentasse baixo risco de viés, significaria que não havia nenhum comprometimento do domínio avaliado pela respectiva ferramenta. Caso o estudo apresentasse alto risco de viés, os domínios da ferramenta que estavam comprometidos eram explicitados. Desta forma, o risco de viés de revisões sistemáticas foi avaliado pela ferramenta *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2* (AMSTAR-2), os ensaios clínicos randomizados pela ferramenta de risco de viés da Cochrane, os estudos observacionais pela ferramenta Newcastle-Ottawa e os estudos de acurácia diagnóstica pelo *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2* (QUADAS-2). Séries de casos que respondiam à questão de pesquisa com o objetivo de se estimar eficácia foram definidas a priori como alto risco de viés. Após a finalização da extração dos dados, as tabelas foram editadas de modo a auxiliar na interpretação dos achados pelos especialistas. Para a redação da primeira versão da recomendação, essas tabelas foram detalhadas por questão de pesquisa ao longo deste Apêndice.

A análise completa do conjunto de evidência descrito pode ser consultada nos relatórios de recomendação da CONITEC, disponíveis em www.conitec.gov.br, de 2019.

B) Questões de Pesquisa

Questão de Pesquisa 4: Qual a eficácia e segurança dos medicamentos antimuscarínicos (oxibutinina, tolterodina, darifenacina e solifenacina) para o tratamento da incontinência urinária de urgência?

1) Estratégia de busca

MEDLINE via Pubmed

```
((((((("Urinary Bladder, Overactive"[Mesh]) OR Urinary Bladder, Overactive) OR Overactive Bladder) OR Overactive Urinary Bladder) OR Bladder, Overactive)) OR (((((((("Urinary Incontinence, Urge"[Mesh]) OR Urinary Reflex Incontinence) OR Incontinence, Urinary Reflex) OR Urinary Urge Incontinence) OR Urge Incontinence) OR Incontinence, Urge)) OR Urinary Incontinence, Urge))) AND (((("Muscarinic Antagonists"[Mesh]) OR Muscarinic Antagonists OR Antagonists, Muscarinic OR Antimuscarinics OR Antimuscarinic Agents OR Agents, Antimuscarinic OR Cholinergic Muscarinic Antagonists OR Antagonists, Cholinergic Muscarinic OR Muscarinic Antagonists, Cholinergic)) OR ("oxybutynin" [Supplementary Concept] OR oxybutynin OR 4-(diethylamino)-2-butynyl-alpha-cyclohexyl-alpha-hydroxybenzeneacetate OR 4-(diethylamino)-2-butynyl-alpha-phenylcyclohexaneglycolate OR Zatur OR Contimin OR Cystonorm OR Ditropan OR Dridase OR Cystrin OR Dresplan OR Driptane OR gelnique OR Gen-Oxybutynin OR Novo-Oxybutynin OR Nu-Oxybutyn OR Oxyb AbZ OR Oxybutin Holsten OR Oxybuton OR Oxybutynin AL OR Oxybutynin AZU OR Oxybutynin Heumann OR Oxybutynin Hexal OR oxybutynin hydrochloride OR oxybutynin chloride OR Oxybutynin Stada OR oxybutynin von ct OR Oxybutynin-Puren OR Oxybutynin-ratiopharm OR Oxymedin OR Oxytrol OR PMS-Oxybutynin OR Pollakisur OR Renamel OR Ryol OR Spasmex Oxybutynin OR Spasyt OR Tavor OR Oxybugamma OR Apo-Oxybutynin)) OR ("Tolterodine Tartrate"[Mesh] OR Tolterodine Tartrate OR Tartrate, Tolterodine OR Tolterodine OR Detrol OR Detrol LA OR Urotrol OR PHA-686464B OR PHA 686464B OR PHA686464B OR Detrusitol OR Unidet)) OR ("Solifenacin Succinate"[Mesh] OR Solifenacin Succinate OR Succinate, Solifenacin OR Quinuclidin-3'-yl-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate monosuccinate OR YM905 OR YM 905 OR 905, YM OR Vesicare OR Solifenacin)) OR ("darifenacin" [Supplementary Concept] OR darifenacin OR darifenacine OR darifenicin OR darifenacin hydrochloride OR Enablex OR UK-88525 OR darifenacin hydrobromide OR Emselex) 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]))
```

Total: 1.621 referências

Data do acesso: 04/10/2017.

EMBASE

```
(urinary AND incontinence, AND urge OR (urinary AND ('reflex'/exp OR reflex) AND ('incontinence'/exp OR incontinence)) OR 'urge incontinence'/exp OR 'urge incontinence' OR (incontinence,
```

AND urinary AND ('reflex'/exp OR reflex)) OR 'overactive bladder'/exp OR 'overactive bladder' OR (urinary AND bladder, AND overactive) OR (overactive AND urinary AND ('bladder'/exp OR bladder)) AND (('muscarinic receptor blocking agent'/exp OR 'muscarinic receptor blocking agent') OR ('oxybutynin'/exp OR 'oxybutynin') OR ('tolterodine'/exp OR 'tolterodine') OR ('solifenacin'/exp OR 'solifenacin') OR ('darifenacin'/exp OR 'darifenacin'))AND ('crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti)

Total: 1.867 referências

Data do acesso: 04/10/2017.

2) Seleção das Evidências

A busca das evidências na base MEDLINE (via PubMed) e Embase resultou em 3.488 referências (1.621 MEDLINE e 1867 no EMBASE). Destas, 902 foram excluídas por estarem duplicadas. Duas mil quinhentos e oitenta e seis referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, das quais 82 tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade

Os critérios de inclusão priorizaram estudos com maior rigor metodológico (revisões sistemáticas recentes, com meta-análise direta ou indireta de resultados de ensaios clínicos randomizados, e estudos primários do tipo ensaios clínicos randomizados comparativos) que compararam a eficácia e segurança dos antimuscarínicos disponíveis no Brasil (oxibutinina, darifenacina, solifenacina e tolterodina) com outro tratamento ou placebo, em pacientes diagnosticados com incontinência urinária de urgência. Somente resumos de congressos de revisões sistemáticas com meta-análise que fornecessem as referências dos estudos incluídos foram considerados.

Desta forma, 70 referências foram excluídas com as seguintes razões: 62 estudos originais já incluídos nas revisões sistemáticas com meta-análise incluídas neste documento; e oito avaliaram preditores de resposta ao tratamento (e não o efeito do tratamento em si).

Ao todo, dez referências foram incluídas: oito revisões sistemáticas com meta-análises diretas ou indiretas; e dois ensaios clínicos randomizados que não foram incluídos pelas revisões sistemáticas.

3) Descrição dos Estudos e seus Resultados

A descrição sumária dos estudos encontra-se nas tabelas a seguir. As características dos estudos incluídos são apresentadas na **Quadro 2**. As características dos participantes de cada estudo encontram-se na **Tabela 1**. Os desfechos primários encontram-se na **Tabela 2** (número de episódios de incontinência urinária em 24 horas, número de episódios de incontinência urinária de urgência em 24 horas, número de episódios de urgência em 24 horas e número de micções em 24 horas) e os desfechos secundários na **Tabela 3** (noctúria, volume urinado por micção e taxa de cura). Os eventos adversos relatados nos estudos são apresentados nas **tabelas 4-7**.

Quadro 2 – Características dos estudos

| Autor, ano | Desenho do estudo | Objetivo do estudo | População | Detalhes da intervenção | Detalhes do Comparador | Risco de viés |
|----------------------------------|---|--|---|---|---------------------------------|--|
| Obloza <i>et al.</i> 2017 | Revisão sistemática com meta-análise indireta | Comparar o tratamento de BH com antimuscarínicos versus mirabegron e versus toxina botulínica A | 25 ECRs incluídos | Grupo MIRA 50 mg: Mirabegron 50 mg Grupo AntiM: Antimuscarínicos: propiverina, fesoterodina, solifenacina, oxibutinina, trospium Grupo ToxBot: Toxina botulínica A 100 UI injeção intra-detrusor | Grupo PLAC: Placebo | Alto Não reporta extração por pares, não reporta as razões de exclusão de estudos, não descreve os estudos incluídos com detalhes suficientes, não reporta fonte de financiamento dos estudos incluídos, não avaliou viés de publicação |
| Sebastianelli <i>et al.</i> 2017 | Revisão sistemática com meta-análise (resumo de congresso) | Avaliar a eficácia e segurança do MIRA comparado à TOLT para o tratamento de BH e de sintomas do trato urinário baixo | 8 ECRs incluídos, n=10.239 participantes | Grupo MIRA 50 mg: Mirabegron 50 mg Grupo MIRA 100 mg: Mirabegron 100 mg | Grupo TOLT: Tolterodina 4 mg | Alto Resumo de congresso não apresenta informações suficientes para avaliação |
| Fonseca <i>et al.</i> 2016 | Revisão sistemática com meta-análise. Última atualização em setembro de 2015 | Avaliar a evidência existente de ECRs em relação aos desfechos dos tratamentos farmacológicos disponíveis no Brasil, para BH | 15 ECRs incluídos | Grupo OXIB: Oxibutinina 5 e 10 mg Grupo TOLT: Tolterodina 1, 2 e 4 mg Grupo SOLI: Solifenacina 5 e 10 mg | Grupo PLAC: Placebo | Incerto Não avaliou risco de viés de publicação, não citou a presença/ausência de conflitos de interesse |
| Owen <i>et al.</i> 2016 | Revisão sistemática com meta-análise (resumo de congresso). Última atualização em janeiro de 2016 | Comparar a eficácia e segurança de intervenções conservativas para hiperatividade do detrusor idiopática e BH, utilizando a meta-análise em rede | Total de 174 ECRs incluídos, n=75.355 participantes, 140 intervenções. Não relata quantos ECRs avaliaram antimuscarínicos | Grupo OXIB: Oxibutinina 5 mg LI 3x/dia Grupo TOLT+neuro: Tolterodina 4 mg LP 1x/dia + neuroestimulação Grupo TOLT+ToxBot: Tolterodina 2 mg LI 2x/dia + toxina botulínica Grupo DARI: Darifenacina 30 mg LP 1x/dia Grupo SOLI: Solifenacina 20 mg LP 1x/dia | Grupo PLAC: Placebo | Alto Resumo de congresso não apresenta informações suficientes para avaliação |

CONTINUA

CONTINUAÇÃO

| Autor, ano | Desenho do estudo | Objetivo do estudo | População | Detalhes da intervenção | Detalhes do Comparador | Risco de viés |
|-----------------------------|--|--|--|--|---|--|
| Reynolds <i>et al.</i> 2015 | Revisão sistemática com meta-análise. Última atualização em março de 2014 | Avaliar e evidência disponível nos ECRs sobre desfechos do tratamento farmacológico em mulheres com BH | 50 ECRs incluídos, >27.000 mulheres. 13 ECRs com OXIB, 25 com TOLT, 8 com SOLI e 4 com DARI | Grupo OXIB: Oxibutinina (n=2.762) Grupo TOLT: Tolterodina (n=8.857) Grupo SOLI: Solifenacina (n=2.340) Grupo DARI: Darifenacina (n=834) | Grupo PLAC: Placebo (n=5.073) | Alto Não descreveu os estudos incluídos, não avaliou as fontes de heterogeneidade, não conduziu análises de sensibilidade para avaliar o impacto da heterogeneidade nas estimativas, não avaliou viés de publicação |
| Luo <i>et al.</i> 2012 | Revisão sistemática com meta-análise. Última atualização em janeiro de 2011 | Avaliar a eficácia e segurança da SOLI para o tratamento de adultos com BH | 13 ECRs incluídos, sendo 9 ECRs com SOLI vs placebo, 6 com SOLI vs TOLT e 4 com SOLI 5 mg vs 10 mg | Grupo SOLI: Solifenacina 2,5 - 10 mg | Grupo PLAC: Placebo Grupo TOLT: Tolterodina 2 - 4 mg Grupo SOLI 10 mg: Solifenacina 10 mg | Incerto Não menciona protocolo pré-definido, não avaliou risco de viés de publicação |
| Madden <i>et al.</i> 2012 | Revisão sistemática com meta-análise (resumo de congresso). Última atualização em dezembro de 2010 | Avaliar a taxa de cura com o uso de antimuscarínicos para o tratamento da IUU | 16 ECRs incluídos, 10 avaliaram antimuscarínicos vs placebo | Grupo AntiM: Antimuscarínicos | Placebo | Alto Resumo de congresso não apresenta informações suficientes para avaliação |
| Odeyemi <i>et al.</i> 2012 | Revisão sistemática com meta-análise (resumo de congresso). Última atualização em outubro de 2011 | Obter evidências sobre a SOLI e TROS para dar suporte às decisões de prescrição e formulários | 8 ECRs incluídos, 5 compararam SOLI vs placebo e 3 compararam TROS vs placebo | Grupo SOLI: Solifenacina 5 mg ou 10 mg | Grupo PLAC: Placebo Grupo TROS: Trospium 20 mg LI 2x/dia ou Trospium 60 mg LP 1x/dia | Alto Resumo de congresso não apresenta informações suficientes para avaliação |

CONTINUA

CONCLUSÃO

| Autor, ano | Desenho do estudo | Objetivo do estudo | População | Detalhes da intervenção | Detalhes do Comparador | Risco de viés |
|-----------------------|--|--|---|--|------------------------|---|
| Herschorn et al. 2017 | SYNERGY: ECR multinacional, duplo-cego, controlado por placebo e substância ativa | Comparar a eficácia da terapia combinada de SOLI e MIRA versus placebo e monoterapia | Idade >18 anos, com sintomas predominantes de IUU > 3 meses, com média >8 micções/24h, >1 urgência/24h, >3 incontinências no diário de 7 dias | Grupo SOLI+MIRA: Solifenacina 5 mg + mirabegron 25 mg ou 50 mg Grupo MIRA: Mirabegron 25 mg ou 50 mg Grupo SOLI: Solifenacina 5 mg | Grupo PLAC: Placebo | Alto Não reporta como foi realizada a geração da sequência aleatória, não reporta ocultação da alocação |
| Kuo et al. 2015 | ECR, multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado, ativo-controlado, grupo-paralelo Study 178-CL-045 | Analisar a eficácia e segurança MIRA comparado com placebo | Adultos com sintomas de BH por > 3 meses | Grupo MIRA: Mirabegron 50 mg Grupo TOLT: Tolterodina LP 4mg | Grupo PLAC: Placebo | Incerto A análise não foi por intenção de tratar (i.e., não foram analisados todos os participantes que foram randomizados). |

Fonte: autoria própria.

Legenda: BH: bexiga hiperativa; IUU: incontinência urinária de urgência; ECR: ensaio clínico randomizado; LI: liberação imediata; LP: liberação prolongada; DARI: darifenacina; MIRA: mirabegron; OXIB: oxibutinina; SOLI: solifenacina; TOLT: tolterodina; TROS: trospium; PLAC: placebo.

Tabela 1 – Características dos participantes

| Autor, ano | Grupo | Tamanho amostral, n | Idade, média ± DP | Sexo, % feminino | Duração do estudo |
|----------------------------------|-------------------------|---------------------|-------------------|------------------|--------------------------------------|
| Obloza <i>et al.</i> 2017 | NR | NR | NR | NR | NR |
| Sebastianelli <i>et al.</i> 2017 | Total | 10.239 | NR | NR | NR |
| Fonseca <i>et al.</i> 2016 | NR | NR | NR | NR | NR |
| Owen <i>et al.</i> 2016 | Total | 75.355 | NR | NR | NR |
| Reynolds <i>et al.</i> 2015 | Total | >27.000 | NR | 100% | Mediana: 12 semanas (2 - 52 semanas) |
| | OXIB | 2.762 | NR | 100% | |
| | TOLT | 8.857 | NR | 100% | |
| | SOLI | 2.340 | NR | 100% | |
| | DARI | 834 | NR | 100% | |
| Luo <i>et al.</i> 2012 | SOLI vs PLAC | 3.311 | NR | NR | Variação: 8 - 16 semanas |
| | SOLI vs TOLT | 2.008 | NR | NR | |
| | SOLI 5 mg vs SOLI 10 mg | 695 | NR | NR | |
| Madden <i>et al.</i> 2012 | Total | 7.284 | NR | NR | NR |
| | AntiM | 5.127 | NR | NR | |
| | PLAC | 2.157 | NR | NR | |
| Odeyemi <i>et al.</i> 2012 | NR | NR | NR | NR | NR |
| Herschorn <i>et al.</i> 2017 | Total | 3.398 | 57,4 ± 13,4 | 77,0% | 18 semanas |
| | PLAC | 429 | 57,9 ± 13,0 | 76,2% | |
| | MIRA 25 mg | 423 | 56,9 ± 13,6 | 77,3% | |
| | MIRA 50 mg | 422 | 56,7 ± 13,3 | 76,5% | |
| | SOLI 5 mg | 423 | 58,2 ± 12,8 | 78,3% | |

CONTINUA

CONCLUSÃO

| Autor, ano | Grupo | Tamanho amostral, n | Idade, média ± DP | Sexo, % feminino | Duração do estudo |
|------------------------------|-------------------|---------------------|-------------------|------------------|-------------------|
| Herschorn <i>et al.</i> 2017 | SOLI + MIRA 25 mg | 853 | 57,1 ± 13,9 | 76,9% | 18 semanas |
| | SOLI + MIRA 50 mg | 848 | 57,6 ± 13,4 | 76,8% | |
| Kuo <i>et al.</i> 2015 | Total | 248 | NR | NR | 14 semanas |
| | MIRA | 76 | 59,0 ± 15,1 | 61,8% | |
| | TOLT | 74 | 56,4 ± 15,8 | 59,5% | |
| | PLAC | 68 | 58,4 ± 13,0 | 61,2% | |

Fonte: autoria própria.

AntiM: antimuscarínicos; DARI: darifenacina; MIRA: mirabegron; OXIB: oxibutinina; SOLI: solifenacina; TOLT: tolterodina; TROS: trospium; PLAC: placebo; NR: não reportado; DP: desvio padrão.

Tabela 2 – Desfechos primários de eficácia

| Autor, ano | Grupos comparados | Número de episódios de incontinência urinária em 24 horas | Número de episódios de incontinência urinária de urgência em 24 horas | Número de episódios de urgência em 24 horas | Número de micções em 24 horas |
|----------------------------------|---------------------|--|---|--|---|
| Obloza <i>et al.</i> 2017 | MIRA vs SOLI 5 mg | Δ (MIRA) - (SOLI): 0,24 (IC95% -0,26; 0,75) | NR | Δ (MIRA) - (SOLI): 0,69 (IC95% -0,44; 0,94), p=0,02 | Δ (MIRA) - (SOLI): 0,43 (IC95% -0,21; 0,65), p<0,001 |
| | MIRA vs SOLI 10 mg | Δ (MIRA) - (SOLI): 0,48 (IC95% 0,26; 0,70) | NR | Δ (MIRA) - (SOLI): 0,99 (IC95% 0,74; 1,24), p<0,001 | Δ (MIRA) - (SOLI): 0,80 (IC95% 0,58; 1,02), p<0,001 |
| | MIRA vs TOLT | Δ (MIRA) - (TOLT): -0,05 (IC95% -0,35; 0,24) | NR | Δ (MIRA) - (TOLT): -0,21 (IC95% -0,58; 0,16), p=NS | Δ (MIRA) - (TOLT): 0,10 (IC95% -0,37; 0,57), p=NS |
| | MIRA vs FESO 4 mg | Δ (MIRA) - (FESO): 0,16 (IC95% -0,33; 0,66) | NR | Δ (MIRA) - (FESO): 0,33 (IC95% -0,27; 0,94), p=NS | Δ (MIRA) - (FESO): 0,01 (IC95% -0,51; 0,54), p=NS |
| | MIRA vs FESO 8 mg | Δ (MIRA) - (FESO): 0,44 (IC95% -0,26; 1,15) | NR | Δ (MIRA) - (FESO): 0,64 (IC95% 0,04; 1,23), p=NS | Δ (MIRA) - (FESO): 0,34 (IC95% -0,22; 0,92), p=NS |
| Sebastianelli <i>et al.</i> 2017 | MIRA 50 mg vs TOLT | Δ (MIRA 50 mg) - (TOLT): -0,09 (IC95% -0,35; 0,17), p=0,49, 5 ECRs, I ² : 70%, p=0,009 | NR | NR | Δ (MIRA 50 mg) - (TOLT): -0,11 (IC95% -0,26; 0,03), p=0,12, 5 ECRs, I ² : 44%, p=0,13 |
| | MIRA 100 mg vs TOLT | Δ (MIRA 100 mg) - (TOLT): -0,07 (IC95% -0,26; 0,12), p=NS, 3 ECRs, I ² : 36%, p=NS | NR | NR | Δ (MIRA 100 mg) - (TOLT): -0,08 (IC95% -0,27; 0,11), p=0,39, 3 ECRs, I ² : 0%, p=0,74 |

CONTINUA

CONTINUAÇÃO

| Autor, ano | Grupos comparados | Número de episódios de incontinência urinária em 24 horas | Número de episódios de incontinência urinária de urgência em 24 horas | Número de episódios de urgência em 24 horas | Número de micções em 24 horas |
|----------------------------|------------------------|---|---|---|--|
| Fonseca <i>et al.</i> 2016 | OXIB vs TOLT | Δ (OXIB) - (TOLT): 0,15 (IC95% -0,64; 0,94), p=NS, 3 ECRs, I2: 73%, p=0,03 | Δ (OXIB) - (TOLT): -0,49 (IC95% -1,00; 0,03), p=NS, 2 ECRs, I2: 0%, p=NS | NR | Δ (OXIB) - (TOLT): 0,00 (IC95% -0,01; 0,01), p=NS, 4 ECRs, I2: 18%, p=NS |
| | TOLT 1 mg vs PLAC | Δ (TOLT 1 mg) - (PLAC): -0,26 (IC95% -1,05; 0,53), p=NS, 2 ECRs, I2: 0%, p=NS | NR | NR | Δ (TOLT 1 mg) - (PLAC): -0,55 (IC95% -1,08; -0,02), p=0,04, 3 ECRs, I2: 0%, p=NS |
| | TOLT 2 mg vs PLAC | Δ (TOLT 2 mg) - (PLAC): -0,45 (IC95% -0,76; -0,14), p=0,005, 6 ECRs, I2: 0%, p=NS | NR | NR | Δ (TOLT 2 mg) - (PLAC): -0,57 (IC95% -0,82; -0,32), p<0,0001, 7 ECRs, I2: 0%, p=NS |
| | TOLT 4 mg vs PLAC | Δ (TOLT 4 mg) - (PLAC): -0,46 (IC95% -0,83; -0,08), p=0,02, 6 ECRs, I2: 0%, p=NS | NR | NR | Δ (TOLT 4 mg) - (PLAC): -0,66 (IC95% -0,85; -0,47), p<0,0001, 6 ECRs, I2: 0%, p=NS |
| Fonseca <i>et al.</i> 2016 | TOLT 2 mg vs TOLT 1 mg | Δ (TOLT 2 mg) - (TOLT 1 mg): -0,08 (IC95% -0,75; 0,59), p=NS, 2 ECRs, I2: 0%, p=NS | NR | NR | Δ (TOLT 2 mg) - (TOLT 1 mg): 0,04 (IC95% -0,46; 0,54), p=NS, 3 ECRs, I2: 0%, p=NS |
| | TOLT 4 mg vs TOLT 2 mg | Δ (TOLT 4 mg) - (TOLT 2 mg): -0,11 (IC95% -0,67; 0,45), p=NS, 3 ECRs, I2: 0%, p=NS | NR | NR | Δ (TOLT 4 mg) - (TOLT 2 mg): -0,73 (IC95% -1,64; 0,18), p=NS, 3 ECRs, I2: 86%, p=0,0008 |
| | SOLI vs PLAC | Δ (SOLI) - (PLAC): -0,77 (IC95% -1,09; -0,45), p<0,0001, 2 ECRs, I2: 0%, p=NS | NR | NR | Δ (SOLI) - (PLAC): -0,77 (IC95% -1,09; -0,45), p<0,0001, 2 ECRs, I2: 0%, p=NS |
| Owen <i>et al.</i> 2016 | OXIB | Δ (final) - (basal): -0,56 (IC95% -0,95; -0,24), p<0,05 | NR | NR | Δ (final) - (basal): -0,72 (IC95% -1,06; -0,36), p<0,05 |
| | TOLT+neuro | NR | NR | NR | Δ (final) - (basal): -1,93 (IC95% -2,72; -1,15), p<0,05 |

CONTINUA

CONTINUAÇÃO

| Autor, ano | Grupos comparados | Número de episódios de incontinência urinária em 24 horas | Número de episódios de incontinência urinária de urgência em 24 horas | Número de episódios de urgência em 24 horas | Número de micções em 24 horas |
|-----------------------------|-------------------------|---|--|---|---|
| Reynolds <i>et al.</i> 2015 | OXIB LI | NR | Δ (basal) - (final): 1,61 (IC95% 0,8; 2,42), $p < 0,05$ | NR | Δ (basal) - (final): 2,4 (IC95% 1,46; 3,33), $p < 0,05$ |
| | OXIB LP | NR | Δ (basal) - (final): 0,53 (IC95% 20,34; 1,41), $p < 0,05$ | NR | Δ (basal) - (final): 1,72 (IC95% 0,68; 2,75), $p < 0,05$ |
| | TOLT LO | NR | Δ (basal) - (final): 1,59 (IC95% 1,12; 2,06), $p < 0,05$ | NR | Δ (basal) - (final): 1,99 (IC95% 1,29; 2,68), $p < 0,05$ |
| | TOLT LP | NR | Δ (basal) - (final): 1,67 (IC95% 1,27; 2,08), $p < 0,05$ | NR | Δ (basal) - (final): 2,14 (IC95% 1,63; 2,64), $p < 0,05$ |
| | DARI | NR | Δ (basal) - (final): 1,65 (IC95% 0,6; 2,7), $p < 0,05$ | NR | Δ (basal) - (final): 2,18 (IC95% 0,31; 4,05), $p < 0,05$ |
| | SOLI | NR | Δ (basal) - (final): 1,47 (IC95% 0,93; 2,02), $p < 0,05$ | NR | Δ (basal) - (final): 2,14 (IC95% 1,41; 2,88), $p < 0,05$ |
| Luo <i>et al.</i> 2012 | SOLI vs PLAC | Δ (SOLI) - (PLAC): -0,51 (IC95% -0,76; -0,26), $p < 0,0001$, 7 ECRs, I^2 : 52%, $p = NS$ | Δ (SOLI) - (PLAC): -0,54 (IC95% -0,88; -0,20), $p < 0,002$ | Δ (SOLI) - (PLAC): -1,08 (IC95% -1,31; -0,85), $p < 0,0001$, 7 ECRs, I^2 : 0%, $p = NS$ | Δ (SOLI) - (PLAC): -1,07 (IC95% -1,39; -0,76), $p < 0,0001$, 7 ECRs, I^2 : 57%, $p = 0,04$ |
| Luo <i>et al.</i> 2012 | SOLI vs TOLT | Δ (SOLI) - (PLAC): -0,51 (IC95% -0,76; -0,26), $p < 0,0001$, 7 ECRs, $L6:Q7$: 52%, $p = NS$ | Δ (SOLI) - (TOLT): -0,58 (IC95% -0,64; -0,51), $p < 0,0001$ | Δ (SOLI) - (TOLT): -0,37 (IC95% -0,51; -0,23), $p < 0,0001$, 5 ECRs, I^2 : 0%, $p = NS$ | Δ (SOLI) - (TOLT): -0,06 (IC95% -0,12; -0,01), $p < 0,02$, 5 ECRs, I^2 : 20%, $p = NS$ |
| | SOLI 5 mg vs SOLI 10 mg | Δ (SOLI 5 mg) - (SOLI 10 mg): 0,17 (IC95% -0,07; 0,41), $p = NS$, 3 ECRs, I^2 : 17%, $p = NS$ | Δ (SOLI 5 mg) - (SOLI 10 mg): 0,38 (IC95% -0,04; -0,80), $p = NS$ | Δ (SOLI 5 mg) - (SOLI 10 mg): -0,09 (IC95% -0,20; 0,11), $p = NS$, 4 ECRs, I^2 : 0%, $p = NS$ | Δ (SOLI 5 mg) - (SOLI 10 mg): 0,29 (IC95% 0,25; 0,34), $p < 0,0001$, 4 ECRs, I^2 : 0%, $p = NS$ |

CONTINUA

CONTINUAÇÃO

| Autor, ano | Grupos comparados | Número de episódios de incontinência urinária em 24 horas | Número de episódios de incontinência urinária de urgência em 24 horas | Número de episódios de urgência em 24 horas | Número de micções em 24 horas |
|------------------------------|-------------------------------|---|--|---|--|
| Odeyemi <i>et al.</i> 2012 | SOLI 5 mg vs TROS LP | NR | Δ (SOLI 5 mg) - (TROS): -0,78 (IC95% -1,43; -0,42), $p < 0,05$ | NR | Δ (SOLI 5 mg) - (TROS): -0,89 (IC95% -1,14; -0,70), $p < 0,05$ |
| | SOLI 5 mg vs TROS LI | NR | Δ (SOLI 5 mg) - (TROS): -1,55 (IC95% -2,17; -1,11), $p < 0,05$ | NR | Δ (SOLI 5 mg) - (TROS): -0,93 (IC95% -1,39; -0,62), $p < 0,05$ |
| | SOLI 10 mg vs TROS LP | NR | Δ (SOLI 10 mg) - (TROS): -0,75 (IC95% -1,46; -0,38), $p < 0,05$ | NR | Δ (SOLI 10 mg) - (TROS): -1,25 (IC95% -1,66; -0,95), $p < 0,05$ |
| | SOLI 10 mg vs TROS LI | NR | Δ (SOLI 10 mg) - (TROS): -1,50 (IC95% -2,30; -0,98), $p < 0,05$ | NR | Δ (SOLI 10 mg) - (TROS): -1,31 (IC95% -2,00; -0,85), $p < 0,05$ |
| Herschorn <i>et al.</i> 2017 | SOLI 5 mg | Δ (final) - (basal): -0,45 | NR | NR | Δ (final) - (basal): -0,56 |
| | MIRA 25 mg | Δ (final) - (basal): -0,37 | NR | NR | Δ (final) - (basal): -0,36 |
| | MIRA 50 mg | NR | NR | NR | Δ (final) - (basal): -0,39 |
| | SOLI+MIRA 25 mg | Δ (final) - (basal): -0,70 | NR | NR | Δ (final) - (basal): -0,85 |
| | SOLI+MIRA 50 mg | Δ (final) - (basal): -0,65 | NR | NR | Δ (final) - (basal): -0,95 |
| | SOLI+MIRA 25 mg vs MIRA 25 mg | Δ (SOLI+MIRA 25 mg) - (MIRA 25 mg): -0,34 (IC95% -0,58; -0,10), $p = 0,001$ | NR | NR | Δ (SOLI+MIRA 25 mg) - (MIRA 25 mg): -0,48 (IC95% -0,76; -0,21), $p = 0,001$ |
| | SOLI+MIRA 50 mg vs MIRA 50 mg | Δ (SOLI+MIRA 50 mg) - (MIRA 50 mg): -0,23 (IC95% -0,47; 0,01), $p = \text{NS}$ | NR | NR | Δ (SOLI+MIRA 50 mg) - (MIRA 50 mg): -0,56 (IC95% -0,84; -0,28), $p < 0,001$ |

CONTINUA

CONCLUSÃO

| Autor, ano | Grupos comparados | Número de episódios de incontinência urinária em 24 horas | Número de episódios de incontinência urinária de urgência em 24 horas | Número de episódios de urgência em 24 horas | Número de micções em 24 horas |
|------------------------|--------------------|---|---|---|---|
| Kuo <i>et al.</i> 2015 | MIRA 50 mg | Basal, média ± DP: 2.54 ± 3.00 Fim do estudo: 1.16 ± 2.51 DM ± DP: -1.16 ± 2.51 | Basal, média ± DP: 2.16 ± 2.42 Fim do estudo: 0.43 ± 1.09 DM ± DP: -1.73 ± 2.71 | Basal, média ± DP: 5.53 ± 3.98 Fim do estudo: 3.56 ± 3.78 DM ± DP: -1.97 ± 3.49 | Basal, média ± DP: 11.6 ± 3.09 Fim do estudo: 9.46 ± 2.79 DM ± DP: -2.12 ± 2.91 |
| | TOLT 4 mg | Basal, média ± DP: 1.58 ± 1.95 Fim do estudo: 0.78 ± 1.25 DM ± DP: -0.79 ± 2.02 | Basal, média ± DP: 1.61 ± 2.10 Fim do estudo: 0.63 ± 1.07 DM ± DP: -0.63 ± 1.07 | Basal, média ± DP: 5.93 ± 4.87 Fim do estudo: 3.97 ± 4.53 DM ± DP: -1.96 ± 4.33 | Basal, média ± DP: 12.3 ± 3.27 Fim do estudo: 11.4 ± 3.79 DM ± DP: -0.98 ± 3.18 |
| | PLAC | Basal, média ± DP: 2.61 ± 2.18 Fim do estudo: 2.03 ± 3.24 DM ± DP: -0.58 ± 2.51 | Basal, média ± DP: 2.67 ± 2.36 Fim do estudo: 1.65 ± 2.86 DM ± DP: -1.02 ± 2.68 | Basal, média ± DP: 5.49 ± 4.30 Fim do estudo: 4.00 ± 4.37 DM ± DP: -1.49 ± 4.84 | Basal, média ± DP: 13.2 ± 5.29 Fim do estudo: 11.9 ± 4.70 DM ± DP: -1.28 ± 3.49 |
| | MIRA 50 mg vs PLAC | Δ (MIRA) - (PLAC): -0.84, p=NS | Δ (MIRA) - (PLAC): -1.15, p=NS | Δ (MIRA) - (PLAC): -0.46, p=NS | Δ (MIRA) - (PLAC): -1.42, p=0,004 |
| | TOLT 4 mg vs PLAC | Δ (TOLT) - (PLAC): -0.95, p=NS | Δ (TOLT) - (PLAC): -0.86, p=NS | Δ (TOLT) - (PLAC): -0.25, p=NS | Δ (TOLT) - (PLAC): -0.01, p=NS |

Fonte: autoria própria.

DARI: darifenacina; MIRA: mirabegron; OXIB: oxibutinina; SOLI: solifenacina; TOLT: tolterodina; TROS: trospium; PLAC: placebo; LI: liberação imediata; LP: liberação prolongada; ECR: ensaio clínico randomizado; DM: diferença média; I2: heterogeneidade (*I squared*); Δ: diferença entre grupos; IC95%: intervalo de confiança de 95%; NS: não significativo; NR: não reportado.

Tabela 3 – Desfechos secundários de eficácia

| Autor, ano | Grupos comparados | Noctúria em 24 horas | Volume urinado por micção, mL | Taxa de cura |
|------------------------------|--|---|--|--|
| Obloza <i>et al.</i> 2017 | MIRA vs SOLI 5 mg | NR | Δ (MIRA) - (SOLI): -11,21 (IC95% -17,57; -4,85), $p < 0,001$ | NR |
| | MIRA vs SOLI 10 mg | NR | Δ (MIRA) - (SOLI): -18,94 (IC95% -25,41; -12,48), $p < 0,001$ | NR |
| | MIRA vs TOLT | NR | Δ (MIRA) - (TOLT): -2,34 (IC95% -6,39; 1,69), $p = \text{NS}$ | NR |
| | MIRA vs FESO 4 mg | NR | Δ (MIRA) - (FESO): 4,25 (IC95% -5,71; 14,22), $p = \text{NS}$ | NR |
| | MIRA vs FESO 8 mg | NR | Δ (MIRA) - (FESO): -11,94 (IC95% -21,93; -1,95), $p = 0,02$ | NR |
| Owen <i>et al.</i> 2016 | TOLT+ToxBot | Δ (final) - (basal): -0,43 (IC95% -0,87; 0,03), $p = \text{NS}$ | NR | NR |
| Luo <i>et al.</i> 2012 | SOLI vs PLAC | Δ (SOLI) - (PLAC): -0,14 (IC95% -0,25; -0,04), $p = 0,007$ | Δ (SOLI) - (PLAC): 28,78 (IC95% 23,70; 33,86), $p < 0,0001$ | NR |
| | SOLI vs TOLT | Δ (SOLI) - (TOLT): -0,07 (IC95% -0,10; -0,05), $p < 0,0001$ | Δ (SOLI) - (TOLT): 10,86 (IC95% 7,38; 14,34), $p < 0,0001$ | NR |
| | SOLI 5 mg vs SOLI 10 mg | Δ (SOLI 5 mg) - (SOLI 10 mg): 0,02 (IC95% -0,17; -0,22), $p = \text{NS}$ | Δ (SOLI 5 mg) - (SOLI 10 mg): -10,41 (IC95% -14,19; -6,62), $p < 0,0001$ | NR |
| Madden <i>et al.</i> 2012 | AntiM vs PLAC | NR | NR | Sem episódios de incontinência por 3 dias seguidos no diário: OR: 1,82 (IC95% 1,62; 2,03), $p < 0,0001$, 10 ECRs, I2: 51%, $p = 0,03$ |
| | OXIB LP vs OXIB LI | NR | NR | Sem episódios de incontinência por 3 dias seguidos no diário: OR: 0,92 (IC95% 0,54; 1,56), $p = \text{NS}$, 2 ECRs |
| | Novos AntiM (SOLI, FESO, TROS) vs antigos AntiM (TOLT, OXIB) | NR | NR | Sem episódios de incontinência por 3 dias seguidos no diário: OR: 1,28 (IC95% 1,12; 1,47), $p < 0,05$, 4 ECRs |
| Herschorn <i>et al.</i> 2017 | SOLI+MIRA 25 mg vs MIRA 25 mg | NR | Δ (SOLI+MIRA 25 mg) - (MIRA 25 mg): 21,52 (IC95% 15,35; 27,68), $p < 0,001$ | NR |

CONTINUA

CONTINUAÇÃO

| Autor, ano | Grupos comparados | Noctúria em 24 horas | Volume urinado por micção, mL | Taxa de cura |
|------------------------------|-------------------------------|---|---|--|
| Herschorn <i>et al.</i> 2017 | SOLI+MIRA 50 mg vs MIRA 50 mg | NR | Δ (SOLI+MIRA 50 mg) - (MIRA 50 mg): 17,74 (IC95% 11,58; 23,90), $p < 0,001$ | NR |
| | SOLI 5 mg vs PLAC | NR | $p < 0,05$ | Sem episódios de incontinência por 3 dias seguidos no diário: OR: 1,34 (IC95% 0,99; 1,79), $p = NS$ Normalização da frequência de micção: OR: 1,87 (IC95% 1,38; 2,54), $p < 0,001$ |
| | MIRA 25 mg vs PLAC | NR | Δ (MIRA 25 mg) - (PLAC): 4,88, $p = NS$ | Sem episódios de incontinência por 3 dias seguidos no diário: OR: 1,17 (IC95% 0,87; 1,57), $p = NS$ Normalização da frequência de micção: OR: 1,66 (IC95% 1,22; 2,25), $p = 0,001$ |
| | MIRA 50 mg vs PLAC | NR | $p < 0,05$ | Sem episódios de incontinência por 3 dias seguidos no diário: OR: 1,40 (IC95% 1,04; 1,87), $p = 0,027$ Normalização da frequência de micção: OR: 1,67 (IC95% 1,23; 2,27), $p = 0,001$ |
| | SOLI+MIRA 25 mg vs PLAC | NR | $p < 0,05$ | Sem episódios de incontinência por 3 dias seguidos no diário: OR: 1,75 (IC95% 1,36; 2,26), $p < 0,001$ Normalização da frequência de micção: OR: 2,43 (IC95% 1,86; 3,18), $p < 0,001$ |
| | SOLI+MIRA 50 mg vs PLAC | NR | Δ (SOLI+MIRA 50 mg) - (PLAC): 31,29, $p < 0,001$ | Sem episódios de incontinência por 3 dias seguidos no diário: OR: 1,87 (IC95% 1,45; 2,42), $p < 0,001$ Normalização da frequência de micção: OR: 2,67 (IC95% 2,04; 3,49), $p < 0,001$ |
| Kuo <i>et al.</i> 2015 | MIRA 50 mg | Basal, média \pm DP: 2.32 \pm 1.38 Fim do estudo: 1.82 \pm 1.12 DM \pm DP: -0.50 \pm 1.14 | Basal, média \pm DP: 152 \pm 54.3 Fim do estudo: 173 \pm 69.7 DM \pm DP: 22.17 \pm 47.8 | NR |
| | TOLT 4 mg | Basal, média \pm DP: 2.35 \pm 1.51 Fim do estudo: 1.90 \pm 1.30 DM \pm DP: -0.45 \pm 1.25 | Basal, média \pm DP: 148 \pm 60.7 Fim do estudo: 161 \pm 67.0 DM \pm DP: 13.30 \pm 36.9 | NR |

CONTINUA

CONCLUSÃO

| Autor, ano | Grupos comparados | Noctúria em 24 horas | Volume urinado por micção, mL | Taxa de cura |
|------------------------|--------------------|---|--|--------------|
| Kuo <i>et al.</i> 2015 | PLAC | Basal, média \pm DP: 2.66 \pm 1.73 Fim do estudo: 2.12 \pm 1.47 DM \pm DP: -0.55 \pm 1.54 | Basal, média \pm DP: 150 \pm 63.4 Fim do estudo: 156 \pm 67.5 DM \pm DP: 5.54 \pm 32.3 | NR |
| | MIRA 50 mg vs PLAC | Δ (MIRA) - (PLAC): - 0.13 (0.18), p=NS | Δ (MIRA) - (PLAC): 16.70 (6.69), p=0,013 | NR |
| | TOLT 4 mg vs PLAC | Δ (TOLT) - (PLAC): - 0.06 (0.18), p=NS | Δ (TOLT) - (PLAC): 7.59 (6.69), p=NS | NR |

Fonte: autoria própria.

Legenda: AntiM: antimuscarínicos; CIR: tratamento cirúrgico; DARI: darifenacina; FESO: fesoterodina; MIRA: mirabegron; OXIB: oxibutinina; SOLI: solifenacina; TOLT: tolterodina; TROS: trospium; ToxBot: toxina botulínica; PLAC: placebo; LI: liberação imediata; LP: liberação prolongada; OR: razão de chances (*odds ratio*); ECR: ensaio clínico randomizado; I2: heterogeneidade (*I squared*); Δ : diferença entre grupos; IC95%: intervalo de confiança de 95%; NS: não significativo; NR: não reportado.

Tabela 4 – Eventos adversos do estudo de Fonseca *et al.* 2016

| Evento adverso, n (%) | Fonseca <i>et al.</i> 2016 | | | | | | |
|--|--|--|---|---|---|--|--|
| | OXIB vs. TOLT | TOLT 1 mg vs. PLAC | TOLT 2 mg vs. PLAC | TOLT 4 mg vs. PLAC | TOLT 2 mg vs. TOLT 1 mg | TOLT 4 mg vs. TOLT 2 mg | SOLI vs. PLAC |
| Constipação | RR: 0,88 (IC95% 0,52; 1,49), p=NS, 2 ECRs, I2: 0%, p=NS | NR | RR: 1,61 (IC95% 1,11; 2,32), p=0,01, 4 ECRs, I2: 0%, p=NS | RR: 1,52 (IC95% 1,11; 2,09), p=0,009, 5 ECRs, I2: 0%, p=NS | NR | NR | RR: 3,06 (IC95% 0,62; 15,17), p=NS, 2 ECRs, I2: 80%, p=0,03 |
| Boca seca | RR: 1,49 (IC95% 1,06; 2,10), p=0,02, 4 ECRs, I2: 84%, p=0,0003 | RR: 2,33 (IC95% 1,26; 4,29), p=0,007, 2 ECRs, I2: 0%, p=NS | RR: 3,72 (IC95% 3,05; 4,54), p<0,0001, 7 ECRs, I2: 0%, p=NS | RR: 2,88 (IC95% 2,40; 3,45), p<0,0001, 6 ECRs, I2: 0%, p=NS | RR: 1,69 (IC95% 1,26; 2,28), p=0,0005, 3 ECRs, I2: 0%, p=NS | RR: 0,79 (IC95% 0,68; 0,92), p=0,002, 3 ECRs, I2: 0%, p=NS | RR: 3,73 (IC95% 1,80; 7,72), p=0,0004, 2 ECRs, I2: 64%, p=NS |
| Descontinuação do tratamento devido a eventos adversos | p=NS | p=NS | p=NS | p=NS | p=NS | p=NS | p=NS |

Fonte: autoria própria.

Legenda: OXIB: oxibutinina; SOLI: solifenacina; TOLT: tolterodina; PLAC: placebo; ECR: ensaio clínico randomizado; I2: heterogeneidade (I squared); RR: risco relativo; IC95%: intervalo de confiança de 95%; NS: não significativo; NR: não reportado.

Tabela 5 – Eventos adversos do estudo de Reynolds *et al.* 2015

| Evento adverso, n (%) | Reynolds <i>et al.</i> 2015 | | | | | | | | |
|--------------------------|-----------------------------|------------------|------------------|-------------------|------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | PLAC | OXIB LI | OXIB LP | OXIB transdérmico | OXIB gel | TOLT LI | TOLT LP | DARI | SOLI |
| Eventos cardiovasculares | 0 - 0,9% (n=3) | 0,2 - 1,2% (n=3) | NR | 0,8% (n=1) | NR | 0% (n=1) | 0 - 5% (n=2) | 0,5% (n=1) | 0,3% (n=1) |
| Constipação | 0 - 7,6% (n=30) | 0 - 52% (n=14) | 6,4 - 8,6% (n=5) | 3,3 - 5,4% (n=2) | 1,3% (n=1) | 2,5 - 30% (n=14) | 1 - 10,2% (n=14) | 18,5 - 44% (n=6) | 4,3 - 45% (n=16) |

CONTINUA

CONTINUAÇÃO

| Evento adverso, n (%) | Reynolds <i>et al.</i> 2015 | | | | | | | | |
|--------------------------|-----------------------------|-------------------|------------------|----------------------|------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|
| | PLAC | OXIB LI | OXIB LP | OXIB transdérmico | OXIB gel | TOLT LI | TOLT LP | DARI | SOLI |
| Diarreia | 1,2 - 5,4% (n=8) | 1 - 5% (n=3) | 7,9 - 14% (n=3) | NR | NR | 3 - 3,4% (n=2) | 1,8 - 6,8% (n=6) | NR | 2,1% (n=1) |
| Tontura ou vertigem | 0 - 3,8% (n=10) | 0 - 38% (n=10) | 3,8 - 11% (n=5) | 4% (n=1) | 1,5% (n=1) | 1,7 - 16,7% (n=5) | 1,4 - 2,6% (n=7) | 0 - 24% (n=2) | 1 - 26% (n=6) |
| Boca seca | 0 - 21% (n=36) | 5,9 - 100% (n=20) | 14 - 68% (n=9) | 2,6 - 9,6% (n=3) | 6,9% (n=1) | 10 - 56,7% (n=17) | 7,3 - 39% (n=19) | 20,4 - 77% (n=6) | 6,9 - 99% (n=18) |
| Dispepsia | 0 - 5% (n=6) | 1,1 - 27% (n=6) | 5,3 - 11% (n=3) | NR | NR | 1,7 - 9% (n=8) | 2,7 - 7% (n=3) | 5,2 - 8,7% (n=2) | 1,3 - 4,7% (n=4) |
| Fadiga | 0,5 - 2% (n=8) | 9 - 15% (n=2) | 1,6 - 18% (n=2) | NR | NR | 1 - 3,6% (n=2) | 2 - 3,8% (n=4) | NR | <1 - 1,3% (n=2) |
| Cefaleia | 0 - 8% (n=22) | 0 - 37% (n=10) | 5,6 - 12% (n=6) | NR | 1,5% (n=1) | 3 - 16,7% (n=11) | 1 - 8% (n=14) | 3,8 - 38% (n=5) | 0,8 - 28% (n=9) |
| Alteração da micção | 0 - 0,9% (n=3) | 14 - 29% (n=2) | 3,2 - 4% (n=2) | NR | NR | 0 - 9% (n=7) | 1% (n=1) | NR | 2,1 - 5,1% (n=3) |
| Insônia | <1 - 2,2% (n=3) | 2 - 50% (n=2) | 0,5 - 1,8% (n=3) | NR | NR | 0,5 - 3,3% (n=5) | 0,8 - 1,7% (n=3) | 36% (n=1) | 0,8 - 28% (n=2) |

CONTINUA

CONCLUSÃO

| Evento adverso, n (%) | Reynolds <i>et al.</i> 2015 | | | | | | | | |
|--|-----------------------------|---------------------|------------------|----------------------|----------------|----------------------|-----------------|--------------------------|---------------------|
| | PLAC | OXIB LI | OXIB LP | OXIB transdérmico | OXIB gel | TOLT LI | TOLT LP | DARI | SOLI |
| Náusea ou vômitos | 0 - 11% (n=9) | 1,1 - 17% (n=10) | 3,2 - 5% (n=3) | 4,6% (n=1) | NR | 1,6 - 7% (n=6) | 0 - 2,7% (n=5) | NR | 1 - 5,6% (n=5) |
| Eventos respiratórios | 0 - 14% (n=6) | 3 - 13% (n=2) | 6% (n=1) | NR | NR | 10 - 16% (n=2) | 4% (n=1) | 0,3 - 5,6% (n=2) | 1,8 - 4,6% (n=4) |
| Sonolência | 0 - 2% (n=6) | 3 - 40% (n=4) | 1 - 4,3% (n=4) | 1,6% (n=1) | NR | 1,6 - 16,7% (n=5) | 0 - 3% (n=4) | NR | 0% (n=1) |
| Infecção do trato urinário | 0 - 11% (n=12) | <1 - 18% (n=3) | 5,1 - 12% (n=2) | 2,4% (n=1) | NR | 3 - 19% (n=4) | 1 - 4,1% (n=8) | 1,1 - 4,8% (n=3) | 3,4 - 15% (n=5) |
| Alterações da visão | 0 - 7,7% (n=16) | 1,2 - 44% (n=10) | 2,2 - 3,3% (n=4) | 2,3% (n=1) | NR | 0,6 - 13,3% (n=8) | <1 - 6% (n=6) | 0 - 33% (n=3) | 0 - 33% (n=16) |
| Qualquer evento adverso | 9,3 - 68,3% (n=17) | 29,6 - 92% (n=3) | 51% (n=1) | NR | 56,8% (n=1) | 53% (n=1) | 9,7 - 74% (n=9) | 47,9 - 63,6% (n=2) | 20,7 - 72% (n=8) |
| Descontinuação do tratamento devido a eventos adversos | 0 - 6% (n=26) | 11,1 - 17% (n=3) | 6,2 - 13% (n=4) | 10,7% (n=1) | 4,9% (n=1) | 1,9 - 15% (n=6) | 0 - 6,3% (n=10) | 3,2 - 10,8% (n=2) | 3 - 10,9% (n=10) |

Fonte: autoria própria.

Legenda: DARI: darifenacina; OXIB: oxibutinina; SOLI: solifenacina; TOLT: tolterodina; PLAC: placebo; LI: liberação imediata; LP: liberação prolongada; NR: não reportado.

Questão de Pesquisa 5: Qual a eficácia e segurança da Mirabegrona para o tratamento da incontinência urinária de urgência?

1) Estratégia de busca

MEDLINE via Pubmed:

(((((«Urinary Bladder, Overactive»[Mesh]) OR Urinary Bladder, Overactive) OR Overactive Bladder) OR Overactive Urinary Bladder) OR Bladder, Overactive)) OR ((((((«Urinary Incontinence, Urge»[Mesh]) OR Urinary Reflex Incontinence) OR Incontinence, Urinary Reflex) OR Urinary Urge Incontinence) OR Urge Incontinence) OR Incontinence, Urge)) OR Urinary Incontinence, Urge))) AND ((((((«mirabegron»[Supplementary Concept]) OR Betmiga) OR 2- AND (2-aminothiazol-4-yl) AND -4)- AND (2- AND ((2-hydroxy-2-phenylethyl) AND amino) AND ethyl) AND acetanilide) OR Betanis) OR YM 178) OR YM-178))) OR mirabegron) AND Humans[Mesh]

Data: 26/09/2017

Total: 169

EMBASE:

«(mirabegron OR <mirabegron>/exp OR betmiga OR (ym AND 178) OR <ym 178> OR betanis) AND (<urge incontinence>/exp OR (urinary AND incontinence, AND urge) OR (urinary AND reflex AND incontinence) OR <urge incontinence> OR (incontinence, AND urinary AND reflex) OR <overactive bladder>/exp OR <overactive bladder> OR (urinary AND bladder, AND overactive) OR (overactive AND urinary AND bladder)) AND [embase]/lim AND [humans]/lim»

Data: 26/09/2017

Total: 675

2) Seleção das evidências

A busca das evidências resultou em 844 referências (169 no MEDLINE e 675 no EMBASE). Destas, 166 foram excluídas por estarem duplicadas. Seiscentos e sessenta e oito referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, das quais noventa e duas referências tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade.

Como critério de inclusão, foram priorizadas revisões sistemáticas com meta-análise de ensaios clínicos randomizados e estudos primários do tipo ensaios clínicos randomizados comparativos. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados que não estavam presentes nas revisões sistemáticas. Os estudos incluídos em revisões sistemáticas, que realizaram estratificação por população com incontinência foram incluídos, pois as revisões sistemáticas não contemplaram essa população. Somente resumos de congressos de revisões sistemáticas com meta-análise que fornecessem as referências dos estudos incluídos foram considerados.

No total, 70 estudos foram excluídos. Quinze revisões foram excluídas: 1) seis eram revisões narrativas; 2) três não apresentaram meta-análise; 3) uma revisão sistemática de qualquer tipo de estudo; 4) um resumo não contemplava a população de interesse; 5) quatro resumos não apresentaram as referências dos estudos analisados. Em relação aos ensaios clínicos completos ou em formato de resumo, 40 foram excluídos: 1) sete haviam sido incluídos nas revisões sistemáticas; 2) cinco análises combinadas “pooled” cujos artigos analisados estavam presentes nas revisões sistemáticas incluídas; 3) três ensaios clínicos eram análises exploratórias de estudos incluídos; 4) um estudo era não comparativo; 5) dois artigos apresentaram dados que não foram passíveis de serem coletados; 6) dois estudos não compreendiam população de interesse; 7) dois es-

tudos analisavam medicamentos que não são registrados no Brasil; 8) um estudo não analisou o objetivo de interesse; 9) 11 resumos pois havia o estudo original disponível; 10) três resumos apresentaram informações insuficientes ou não relevantes; 12) em dois resumos a população não era de interesse; 11) um estudo era experimental série de casos. Quinze estudos observacionais foram excluídos. No total 22 referências foram incluídas: 1) Duas revisões sistemáticas com meta-análises de comparações diretas completas; 2) Uma revisão sistemática de comparações diretas apresentada por 2 resumos de congresso; 3) Quatro revisões sistemáticas com meta-análise em rede. 5) Três análises combinadas de ensaios clínicos randomizados, dois ECR originais e o outro ECR em forma de resumo de congresso; 6) Oito ensaios clínicos randomizados de 11 referências. Entre esses, um foi apresentado apenas em formato de resumo de congresso.

3) Descrição dos estudos e seus resultados

Os estudos incluídos serão apresentados de acordo com o grupo de comparações. Primeiramente serão descritas as características dos estudos, seguidas das características dos participantes, dos desfechos de eficácia e, por fim, dos desfechos de segurança. A descrição sumária dos estudos que abordaram as comparações Mirabegrona *versus* placebo ou onabotulinumtoxina ou antimuscarínicos encontram-se no **Quadro 3** e **tabelas 8-13**. Os estudos que analisaram essas comparações estratificadas por sexo encontram-se no **Quadro 4** e **tabelas 14-16**. As comparações do Mirabegrona e Solifenacina em monoterapia ou em combinação *versus* Placebo, Mirabegrona ou Solifenacina estão apresentados no **Quadro 5** e **tabelas 17-21**.

Tabela 6 – Eventos adversos dos estudos de Luo *et al.* 2012 e Herschorn *et al.* 2017

| Evento adverso, n (%) | Luo <i>et al.</i> 2012 | | | Herschorn <i>et al.</i> 2017 | | | | | |
|------------------------------------|---------------------------------------|--|--|------------------------------|-------------|-------------|-------------|-----------------|-----------------|
| | SOLI vs. PLAC | SOLI vs. TOLT | SOLI 5 mg vs. SOLI 10 mg | PLAC | SOLI 5 mg | MIRA 25 mg | MIRA 50 mg | SOLI+MIRA 25 mg | SOLI+MIRA 50 mg |
| Constipação | OR: 2,87 (IC95% 2,10; 3,92), p=0,001 | OR: 2,91 (IC95% 1,86; 4,56), p<0,0001 | OR: 0,64 (IC95% 0,34; 1,20), p=NS | 6 (1,4%) | 6 (1,4%) | 11 (2,6%) | 6 (1,4%) | 38 (4,5%) | 31 (3,7%) |
| Boca seca | OR: 5,57 (IC95% 4,24; 7,32), p<0,0001 | OR: 1,09 (IC95% 0,89; 1,34), p=NS | OR: 0,45 (IC95% 0,26; 0,76), p=0,003 | 8 (1,9%) | 17 (4,0%) | 14 (3,3%) | 25 (5,9%) | 74 (8,7%) | 61 (7,2%) |
| Alterações da visão | OR: 2,15 (IC95% 1,36; 3,41), p=0,001 | OR: 3,19 (IC95% 1,14; 8,95), p=0,03) | OR: 0,65 (IC95% 0,43; 1,00), p=NS) | 3 (0,7%) | 1 (0,2%) | 0 | 2 (0,5%) | 5 (0,6%) | 6 (0,7%) |
| Infecção Trato urinário | NR | NR | NR | 21 (4,9%) | 18 (4,3%) | 16 (3,8%) | 21 (5,0%) | 60 (7,0%) | 44 (5,2%) |
| Retenção urinaria | NR | NR | NR | 0 | 0 | 0 | 3 (0,7%) | 8 (0,9%) | 10 (1,2%) |
| Retenção urinaria | NR | NR | NR | 0 | 0 | 0 | 1 (0,2%) | 4 (0,5%) | 5 (0,6%) |
| Retenção urinaria aguda | NR | NR | NR | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0,1%) |
| Volume urinário residual aumentado | NR | NR | NR | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (0,4%) | 3 (0,4%) |
| urina residual | NR | NR | NR | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0,1%) | 0 |
| Esvaziamento incompleto da bexiga | NR | NR | NR | 0 | 0 | 0 | 1 (0,2%) | 1 (0,1%) | 0 |
| Hipersensibilidade | NR | NR | NR | 4 (0,9%) | 4 (0,9%) | 4 (0,9%) | 3 (0,7%) | 9 (1,1%) | 4 (0,5%) |
| Glaucoma | NR | NR | NR | 0 | 1 (0,2%) | 0 | 0 | 1 (0,1%) | 1 (0,1%) |
| Sonolência | NR | NR | NR | 11 (2,6%) | 11 (2,6%) | 15 (3,6%) | 12 (2,8%) | 29 (3,4%) | 13 (1,5%) |
| Dispepsia | NR | NR | NR | 3 (0,7%) | 1 (0,2%) | 1 (0,2%) | 1 (0,2%) | 10 (1,2%) | 16 (1,9%) |
| Qualquer evento adverso | NR | SOLI: 10,14% TOLT: 7,74% OR: 1,46 (IC95% 0,81; 2,61), p=NS | SOLI 5 mg: 6,65% SOLI 10 mg: 6,27% OR: 1,07 (IC95% 0,53; 2,15), p=NS | 145 (33,8%) | 135 (31,9%) | 147 (34,8%) | 149 (35,2%) | 345 (40,4%) | 314 (37,0%) |

CONTINUA

CONCLUSÃO

| Evento adverso, n (%) | Luo <i>et al.</i> 2012 | | | Herschorn <i>et al.</i> 2017 | | | | | |
|--|------------------------|---------------|--------------------------|------------------------------|-----------|------------|------------|-----------------|-----------------|
| | SOLI vs. PLAC | SOLI vs. TOLT | SOLI 5 mg vs. SOLI 10 mg | PLAC | SOLI 5 mg | MIRA 25 mg | MIRA 50 mg | SOLI+MIRA 25 mg | SOLI+MIRA 50 mg |
| Evento adverso relacionado ao medicamento | NR | NR | NR | 45 (10,5%) | 37 (8,7%) | 52 (12,3%) | 63 (14,9%) | 157 (18,4%) | 150 (17,7%) |
| Evento adverso grave | NR | NR | NR | 8 (1,9%) | 6 (1,4%) | 5 (1,2%) | 3 (0,7%) | 12 (1,4%) | 19 (2,2%) |
| Evento adverso grave relacionado ao medicamento | NR | NR | NR | 0 | 1 (0,2%) | 1 (0,2%) | 0 | 2 (0,2%) | 3 (0,4%) |
| Descontinuação do tratamento devido a eventos adversos | NR | NR | NR | 9 (2,1%) | 7 (1,7%) | 10 (2,4%) | 7 (1,7%) | 20 (2,3%) | 22 (2,6%) |
| Descontinuação do tratamento devido a eventos adversos relacionados ao medicamento | NR | NR | NR | 7 (1,6%) | 4 (0,9%) | 6 (1,4%) | 5 (1,2%) | 17 (2,0%) | 19 (2,2%) |

Fonte: autoria própria.

Legenda: SOLI: solifenacina; TOLT: tolterodina; PLAC: placebo; OR: razão de chances (*odds ratio*); IC95%: intervalo de confiança de 95%; NS: não significativo; NR: não reportado.

Tabela 7 – Eventos adversos do estudo de Kuo *et al.* 2015

| Eventos adversos, n (%) | Kuo <i>et al.</i> 2015 | | |
|---|------------------------|------------|------------|
| | MIRA 50mg | TOLT 4mg | PLAC |
| EAET | 36 (42,4%) | 40 (49,4%) | 33 (42,9%) |
| EAET Sérios | 1 (1,3%) | 0 | 0 |
| EAET relacionados aos medicamentos | 20 (23,5%) | 24 (29,6%) | 19 (24,7%) |
| EAET sérios relacionados aos medicamentos | 0 | 0 | 0 |
| Hipertensão | 2 (2,4%) | 1 (1,2%) | 0 |
| EAET- Cardiovasculares | 6 | 9 | 10 |

CONTINUA

CONCLUSÃO

| Eventos adversos, n (%) | Kuo <i>et al.</i> 2015 | | |
|--|------------------------|----------|----------|
| | MIRA 50mg | TOLT 4mg | PLAC |
| Retenção urinária | 0 | 0 | 0 |
| Boca seca | 3 (3,9%) | 6 (7,1%) | 7 (8,6%) |
| Descontinuação devido a EAET | 2 (2,4%) | 1 (1,2%) | 1 (1,3%) |
| Descontinuação devido a EAET relacionados aos medicamentos | 1 (1,2%) | 0 | 1 (1,3%) |
| Morte devido ao EA | 1 (1,3%) | 0 | 0 |

Fonte: autoria própria.

Legenda: MIRA: mirabegron; TOLT: tolterodina; PLAC: placebo; EAET: eventos adversos emergentes do tratamento.

Mirabegrona versus Placebo ou Onabotulinumtoxina ou Antimuscarínicos

Quadro 3 – Características dos estudos que compararam Mirabegrona *versus* Placebo ou ou onabotulinumtoxina ou antimuscarínicos

| Autor | Desenho do estudo | Objetivo | População | Número de estudos ou participantes incluídos | Detalhes da Intervenção | Detalhes do Controle | Risco de Viés |
|------------------------|--|--|---|---|-------------------------|----------------------|--|
| Wu <i>et al.</i> 2014 | Revisão sistemática com meta-análise de ECR (última atualização julho de 2013) | Avaliar a eficácia e segurança do MIRA para BH | Diagnóstico de BH; FMM≥8 vezes em 24h; EPU≥3 com ou sem IU. | 6 ECR MIRA vs. Placebo: 5 ECR MIRA vs. TOL: 4 ECR | MIRA | Placebo ou TOL | Alto Risco de Viés Não foi realizada busca na literatura cinzenta. A lista de excluídos não foi fornecida. Não foi analisado o impacto dos estudos primários de acordo com a qualidade da evidência na meta-análise. Viés de publicação não foi analisado. Qualidade dos estudos primários: moderada a alta |
| Cui <i>et al.</i> 2013 | Revisão sistemática com meta-análise de ECR de fase III (última atualização outubro de 2013) | Avaliar a eficácia e segurança do MIRA para BH | Pacientes com BH | 4 ECR de fase III; 3524 participantes | MIRA 50 mg oral | Placebo | Alto Risco de Viés Não foi reportado se a seleção dos artigos e a extração dos dados foi feita por uma dupla de revisores. A lista de excluídos não foi fornecida; não foi realizada busca na literatura cinzenta (estudos não publicados). |

CONTINUA

CONTINUAÇÃO

| Autor | Desenho do estudo | Objetivo | População | Número de estudos ou participantes incluídos | Detalhes da Intervenção | Detalhes do Controle | Risco de Viés |
|--|---|---|--|--|---|--|--|
| Drake <i>et al.</i> 2017 | Revisão sistemática com meta-análise em rede de ECR (última atualização julho de 2013) | Comparar a eficácia do Botox, MIRA e anticolinérgicos em adultos com BH idiopática | Adultos com BH idiopática com ou sem IU; hiperatividade do detrusor refratário; IU idiopática ou não neurogênica e IU predominante de urgência | 56 ECR 10 analisaram Botox 10 analisaram MIRA Obs: foram utilizados dados somente que analisaram o MIRA | MIRA 25 e 50mg MIRA 25 e 50mg | Placebo Botox | Risco de viés incerto Comparações indiretas; estratégia de busca não foi totalmente adequada pois utilizou estratégias de busca previamente publicadas. Limitação de idioma. De acordo com ROB, 22 estudos apresentaram alto risco de viés; 26 apresentaram algum risco e 8 estudos o risco de viés não está claro. |
| Obloza <i>et al.</i> 2017 | Revisão sistemática com meta-análise em rede de ECR (última atualização NR) | Comparar a efetividade de terapias para BH usando modelo de comparação indireta de Bucher | Adultos diagnosticados com sintomas de BH idiopática (sintomas por > 3 meses; FMM ≥8 vezes em 24h; EPU ≥3. | 25 ECR | Anticolinérgicos orais/transdérmicos BOTOX | MIRA | Alto risco de viés Comparações indiretas; os detalhes dos artigos incluídos e a lista de artigos excluídos não foram fornecidos. A heterogeneidade entre os estudos não foi avaliada. Risco de viés dos artigos incluídos foi considerado baixo. |
| Freemantle <i>et al.</i> 2016 | Revisão sistemática com meta-análise em rede de ECR (última atualização agosto de 2013) | Avaliar a eficácia clínica de doses de BOTOX de 100U comparado com MIRA 25 ou 100mg em adultos com BH via comparação indireta | Adultos com BH idiopática com ou sem IU; hiperatividade do detrusor refratário; IU urgência idiopática ou não neurogênica | 19 ECR 11 analisaram BOTOX 8 analisaram MIRA | BOTOX | MIRA 25 ou 50 mg | Alto risco de viés Comparações indiretas; estratégia de busca não foi totalmente adequada pois utilizou estratégias de busca previamente publicadas. Limitação de idioma. Não utilizou uma ferramenta adequada para avaliação do risco de viés. Pode ter viés de publicação |
| Maman <i>et al.</i> 2014 | Revisão sistemática com meta-análise em rede de ECR (última atualização agosto de 2013) | Analisar a eficácia e tolerabilidade do MIRA 50 mg versus antimuscarínicos | Adultos com diagnóstico de BH. Hiperatividade do detrusor. Urgência urinária | 44 ECR, 27309 participantes | MIRA 50 mg ou antimuscarínicos | Antimuscarínicos placebo | Alto risco de viés Comparações indiretas; não foi reportado a análise da heterogeneidade entre os estudos; A maioria dos artigos incluídos apresentaram alto risco de viés |
| Salvi <i>et al.</i> 2017; Sebastianelli <i>et al.</i> 2017 | 2 resumos de congresso: revisão sistemática com meta-análise de ECR | Analisar a eficácia, segurança e tolerabilidade do MIRA 50 mg, MIRA 100mg e TOL | BH e sintomas do trato urinário inferior armazenamento | 8 ECR, 10239 participantes | MIRA 50 mg MIRA 100mg TOL 4mg | Placebo TOL 4mg MIRA 100mg | Alto risco de viés Resumo de congresso não contém todas as informações relevantes para julgamento |

CONTINUA

CONTINUAÇÃO

| Autor | Desenho do estudo | Objetivo | População | Número de estudos ou participantes incluídos | Detalhes da Intervenção | Detalhes do Controle | Risco de Viés |
|--|---|--|---|--|---|----------------------|--|
| Chapple <i>et al.</i> 2015 (análise exploratória) | Observacional: análise exploratória de 3 ECR | Conduzir uma análise post hoc para determinar o efeito do MIRA 50 mg versus placebo nos desfechos miccionais em subgrupos de população incontinente na linha de base | Pacientes com BH que receberam ≥ 1 doses; ≥ 1 EIU Estratificados por: 1. PIU (≥ 1 EIU na linha de base) 2. PIU ≥ 2 : ≥ 2 EIU na linha de base 3. PIU ≥ 4 : $4 \geq$ EIU na linha de base | MIRA: 862 Placebo: 878 | MIRA | Placebo | Alto risco de viés Combinação de ECR, perda do efeito da randomização; não há análises da heterogeneidade; não forneceu as características basais estratificados pelos subgrupos analisados |
| Yamaguchi <i>et al.</i> 2015 | ECR, multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado, grupo-paralelo, NCT00527033 | Analisar a eficácia e segurança MIRA comparado com placebo e avaliar a dose-reposta do MIRA | Adultos com sintomas de BH por ≥ 24 semanas; FMM ≥ 8 vezes em 24h; EPU ≥ 1 ou episódios de IUU $\geq 1/24$ H | Total: 842 randomizados PR MIRA 25 mg: 211 MIRA 50 mg: 208 MIRA 100 mg: 209 Placebo: 214 | MIRA 25 mg MIRA 50 mg MIRA 100 mg | Placebo | Alto risco de viés Não foi descrito o método de randomização e sigilo de alocação. Não houve cegamento dos avaliadores dos desfechos. |
| Kuo <i>et al.</i> 2015 | ECR, multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado, ativo-controlado, grupo-paralelo Study 178-CL-045 | Analisar a eficácia e segurança MIRA comparado com placebo | Adultos com sintomas de BH por > 3 meses | Total: 248 randomizados e 218 analisado PR/PTA MIRA 50 mg: 85/76 TOL 4 mg: 82/74 Placebo: 81/68 | MIRA 50 mg TOL LP 4mg | Placebo | Risco de viés incerto A análise não foi por intenção de tratar (i.e., não foram analisados todos os pacientes que foram randomizados). |

CONTINUA

CONCLUSÃO

| Autor | Desenho do estudo | Objetivo | População | Número de estudos ou participantes incluídos | Detalhes da Intervenção | Detalhes do Controle | Risco de Viés |
|--|---|--|--|--|--|----------------------|---|
| Khullar <i>et al.</i> 2015; Khullar <i>et al.</i> 2013 | ECR, multinacional, multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado, ativo-controlado, grupo-paralelo fase III SCORPIO | Analisar a eficácia, segurança, tolerabilidade e desfechos relatados pelospacientes com BH | Adultos com sintomas de BH por ≥ 3 meses; FMM ≥ 8 vezes em 24h; EPU ≥ 3 episódios com ou sem IU | Total: 1987 randomizados e 1906 analisados PR/ PTA/ PIU MIRA 100 mg: 498/478/281 MIRA 50 mg: 497/473/293 TOL 4 mg: 495/475/300 Placebo: 497/480/291 | MIRA 100 mg MIRA 50 mg TOL LP 4 mg | Placebo | Risco de viés incerto A análise não foi por intenção de tratar (i.e., não foram analisados todos os pacientes que foram randomizados). |
| Herschorn <i>et al.</i> 2013 | ECR, multinacional, multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado, grupo-paralelo fase III | Analisar a eficácia e tolerabilidade do MIRA 25 e 50 mg uma vez ao dia versus placebo | Adultos com sintomas de BH por ≥ 3 meses; FMM ≥ 8 vezes em 24h; EPU ≥ 3 episódios com ou sem IU | Total: 1315 foram randomizados PR/ PTA /PIU MIRA 50 mg: 440/426/257 MIRA 25 mg: 432/410/254 Placebo:433/ NR/ NR | MIRA 50 mg MIRA 25 mg | Placebo | Alto risco de viés Não foi descrito o método de randomização e sigilo de alocação. Não houve cegamento dos avaliadores dos desfechos. A análise não foi por intenção de tratar (ie., não foi analisado todos os pacientes que foram randomizados). Desfechos incompletos (perdas significativas). Não forneceu os resultados do placebo. |

Fonte: autoria própria.

MIRA: mirabegrona; TOL: tolterodina; LP: liberação prolongada; ECR: ensaio clínico randomizado; BH: bexiga hiperativa; FMM: frequência média de micção; EPU: episódio de urgência; IU: incontinência urinária; IUU: incontinência urinária de urgência; PR: população que foi inicialmente randomizada; PTA: população total analisada; PIU: população com incontinência urinária.

Tabela 8 – Características dos participantes dos estudos que compararam Mirabegrona versus Placebo ou ou onabotulinumtoxina ou antimuscarínicos

| Autor, ano | Intervenção, PTA (n) | Controle, PTA (n) | Idade Intervenção Média (DP): | Idade Controle Média (DP): | n (%) sexo masculino Intervenção | n (%) sexo masculino Controle | Variáveis clínicas e bioquímicas relevantes Intervenção | Variáveis clínicas e bioquímicas relevantes Controle | Período de estudo |
|--|----------------------|-------------------|-------------------------------|----------------------------|----------------------------------|-------------------------------|---|--|-------------------------------------|
| Revisões Sistemáticas com Meta-análises de comparações diretas | | | | | | | | | |
| Wu <i>et al.</i> 2014 | NA | NA | NR | NR | NR | NR | NR | NR | 12 semanas |
| Cui <i>et al.</i> 2013 | NA | NA | NR | NR | NR | NR | NR | NR | 12 semanas |
| Revisões Sistemáticas com Meta-análises de comparações indiretas | | | | | | | | | |
| Drake <i>et al.</i> 2017 | NA | NA | NR | NR | NR | NR | Número médio de 3.2 EIU por dia Número médio de 7.6 episódios de urgência por dia Número médio de 11.7 episódios de micções por dia | | 12 semanas |
| Obloza <i>et al.</i> 2017 | NA | NA | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| Freemantle <i>et al.</i> 2016 | NA | NA | NR | NR | Min-max.:55.4-100% | Min-max.:68.7-89.3% | Número médio de 3.48 EIU por dia Número médio de 6.32 episódios de urgência por dia | | 12 semanas (min-max.: 2-24 semanas) |
| Maman <i>et al.</i> 2014 | NA | NA | NR | NR | NR | NR | NR | NR | 12 semanas (min-max.: 4-16 semanas) |
| Ensaio Clínico Randomizado | | | | | | | | | |
| Salvi <i>et al.</i> 2017; Sebastianelli <i>et al.</i> 2017 | NA | NA | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR |

CONTINUA

CONTINUAÇÃO

| Autor, ano | Intervenção, PTA (n) | Controle, PTA (n) | Idade Intervenção Média (DP): | Idade Controle Média (DP): | n (%) sexo masculino Intervenção | n (%) sexo masculino Controle | Variáveis clínicas e bioquímicas relevantes Intervenção | Variáveis clínicas e bioquímicas relevantes Controle | Período de estudo |
|---|---|--|-------------------------------|----------------------------|----------------------------------|-------------------------------|--|--|---|
| Chapple <i>et al.</i> 2015 | MIRA (PIU: 862; PIU \geq 2: 449; PIU \geq 4: 198) | Placebo (PIU: 878; PIU \geq 2: 457; PIU \geq 4: 194) | NR | NR | NR | NR | NR | NR | 12 semanas |
| Yamaguchi <i>et al.</i> 2015 | MIRA 25 mg (211) | Placebo (214) | 54,9 (13,59) | 55,7 (12,89) | 41 (19,6) | 42 (19,9) | População BH IUU, n (%) 125 (59,8) | População BH IUU, n (%) 126 (59,7) | 14 semanas: 2 semanas de período de eliminação e 12 semanas de tratamento |
| | MIRA 50mg (208) | | 56,2 (13,59) | | 31 (14,9) | | População BH IUU, n (%) 115 (55,3) | | |
| | MIRA 100 mg (209) | | 56,9 (13,29) | | 35 (16,9) | | População BH IUU, n (%) 127 (61,4) | | |
| Kuo <i>et al.</i> , 2015 | MIRA 50mg (76) | Placebo (68) | 59,0 (15,1) | 58,4 (13,0) | 29 (38,2) | 26 (38,2) | População BH IUU, n (%) 40 (52,6) | População BH IUU, n (%) 38 (55,9) | 14 semanas: 2 semanas de período de eliminação e 12 semanas de tratamento |
| | TOL 4mg (74) | | 56,4 (15,8) | | 30 (40,5) | | População BH IUU, n (%) 42 (56,8) | | |
| Khullar <i>et al.</i> , 2015; Khullar <i>et al.</i> , 2013 SCORPIO | MIRA 100 mg (496) | Placebo (494) | 59,1 (12,36) | 59,2 (12,30) | 141 (28,4) | 138 (27,9) | População BH IUU, n (%) PTA: 179 (37,4) PIUU: 140 (49,8) | População BH IUU, n (%) PTA: 201 (41,9) PIUU: 156 (53,6) | 14 semanas: 2 semanas de período de eliminação e 12 semanas de tratamento |
| | MIRA 50 mg (493) | | 59,1 (12,36) | | 136 (27,6) | | População BH IUU, n (%) PTA: 192 (40,6) PIUU: 143 (48,8) | | |
| | TOL 4 mg (495) | | 59,1 (12,89) | | 134 (27,1) | | População BH IUU, n (%) PTA: 184 (38,7) PIUU: 142 (47,3) | | |

CONTINUA

CONCLUSÃO

| Autor, ano | Intervenção, PTA (n) | Controle, PTA (n) | Idade Intervenção Média (DP): | Idade Controle Média (DP): | n (%) sexo masculino Intervenção | n (%) sexo masculino Controle | Variáveis clínicas e bioquímicas relevantes Intervenção | Variáveis clínicas e bioquímicas relevantes Controle | Período de estudo |
|--------------------------------|----------------------|-------------------|-------------------------------|----------------------------|----------------------------------|-------------------------------|---|--|---|
| Herschorn <i>et al.</i> , 2013 | MIRA 50 mg (440) | Placebo (433) | 60,3 (12,22) | 58,2 (13,73) | 137 (31,1) | 132 (30,5) | Disponível na planilha dos desfechos de eficácia | | 14 semanas: 2 semanas de período de eliminação e 12 semanas de tratamento |
| | MIRA 25 mg (432) | | 58,5 (12,85) | | 139 (32,2) | | | | |

Fonte: autoria própria.

MIRA: mirabegrona; SOL: solifenacina; TOL: tolterodina; ECR: ensaio clínico randomizado; BH: bexiga hiperativa; IU: incontinência urinária; IUU: incontinência urinária de urgência; PTA: população total analisada; PIU: população com incontinência urinária, PIUU: população com incontinência urinária de urgência.

Tabela 9 – Desfechos de eficácia dos estudos que compararam Mirabegrona *versus* Placebo ou onabotulinumtoxina ou antimuscarínicos

| Autor, ano | Grupos | EIU em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Número médio de micções em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Episódios de urgência em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Episódios de IUU em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p |
|--|-------------------------|--|-----------|---|-----------|--|---------|---|---------|
| Revisões Sistemáticas com Meta-análises de comparações diretas | | | | | | | | | |
| Wu <i>et al.</i> , 2014 RS com meta-análise de ECR | MIRA total vs, Placebo | DM: -0,54 (IC 95%: -0,63, -0,45); I2: 0% (p:0,44); 5 ECR; n MIRA: 2215; n placebo: 2713 | < 0,00001 | DM: -0,55 (IC 95%: -0,63, -0,47); I2: 19% (p:0,27); 5 ECR; n MIRA: 3229; n placebo:3294 | < 0,00001 | NR | NR | NR | NR |
| | MIRA 25mg vs, Placebo | DM: -0,66 (IC 95%: -0,91, -0,40); I2: 61% (p:0,11); 2 ECR; n MIRA: 353; n placebo: 539 | < 0,00001 | DM: -0,44 (IC 95%: -0,58, -0,31); I2: 0% (p:0,88); 2 ECR; n MIRA: 577; n placebo:599 | < 0,00001 | NR | NR | NR | NR |
| | MIRA 50 mg vs, Placebo | DM: -0,53 (IC 95%: -0,66, -0,40); I2: 0% (p:0,40); 4 ECR; n MIRA: 1100; n placebo: 1283 | < 0,00001 | DM: -0,59 (IC 95%: -0,73, -0,45); I2: 0% (p:0,75); 4 ECR; n MIRA: 1508; n placebo:1532 | < 0,00001 | NR | NR | NR | NR |
| | MIRA 100 mg vs, Placebo | DM: -0,51 (IC 95%: -0,67, -0,36); I2: 0% (p:0,47); 4 ECR; n MIRA: 762; n placebo: 891 | < 0,00001 | DM: -0,65 (IC 95%: -0,81, -0,49); I2: 49% (p:0,12); 4 ECR; n MIRA: 1144; n placebo:1163 | < 0,00001 | NR | NR | NR | NR |
| | MIRA total vs, TOL 4mg | DM: -0,25 (IC 95%: -0,43, -0,06); I2: 97% (p< 0,00001); 4 ECR; n MIRA: 2321; n TOL: 2329 | 0,009 | DM: -0,17 (IC 95%: -0,35, 0,01); I2: 85% (p<0,00001); 4 ECR; n MIRA: 2942; n TOL:2765 | 0,07 | NR | NR | NR | NR |

CONTINUA

CONTINUAÇÃO

| Autor, ano | Grupos | EIU em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Número médio de micções em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Episódios de urgência em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Episódios de IUU em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p |
|--|--------------------------|---|-----------|---|-----------|---|-----------|---|---------|
| Wu <i>et al.</i> , 2014 RS com meta-análise de ECR | MIRA 50 mg vs, TOL 4 mg | DM: -0,23 (IC 95%: -0,50, 0,03); I2: 99% (p< 0,00001); 3 ECR; n MIRA: 1190; n TOL: 1144 | 0,09 | DM: -0,07 (IC 95%: -0,37, 0,23); I2: 80% (p: 0,006); 3 ECR; n MIRA: 1429; n TOL:1351 | 0,63 | NR | NR | NR | NR |
| | MIRA 100 mg vs, TOL 4 mg | DM: -0,23 (IC 95%: -0,34, -0,12); I2: 0% (p:0,87); 4 ECR; n MIRA: 1131; n TOL: 1185 | < 0,00001 | DM: -0,23 (IC 95%: -0,40, -0,06); I2: 41% (p: 0,16); 4 ECR; n MIRA: 1513; n TOL:1414 | 0,008 | NR | NR | NR | NR |
| Cui <i>et al.</i> , 2013 | MIRA 50 mg vs, Placebo | DM: -0,44 (IC 95%: -0,59, -0,29); I2: 0% (p:0,90); 4 ECR; n MIRA: 1242; n placebo: 1259 | < 0,00001 | DM: -0,62 (IC 95%: -0,80, -0,45); I2: 0% (p:0,56); 4 ECR; n MIRA: 1704; n placebo: 1709 | < 0,00001 | DM: -0,60 (IC 95%: -0,85, -0,36); I2: 0% (p:0,68); 3 ECR; n MIRA: 1274; n placebo: 1293 | < 0,00001 | NR | NR |
| Revisões Sistemáticas com Meta-análises de comparações indiretas | | | | | | | | | |
| Drake <i>et al.</i> , 2017 | MIRA 50 mg vs, Placebo♦ | DM: -0,58 (IC 95%: -0,73, -0,42), favorece MIRA | <0,05 | DM: -0,65 (IC 95%: -0,78, -0,52), favorece MIRA | <0,05 | DM: -0,75 (IC 95%: -1,00, -0,51), favorece MIRA | <0,05 | NR | NR |
| | MIRA 25 mg vs, Placebo♦ | DM: -0,53 (IC 95%: -0,69, -0,32), favorece MIRA | <0,05 | DM: -0,57 (IC 95%: -0,73, -0,37), favorece MIRA | <0,05 | DM: -0,58 (IC 95%: -0,86, -0,28), favorece MIRA | <0,05 | NR | NR |
| | MIRA 50 mg vs, BOTOX | DM: 0,97 (IC 95%: 0,47, 1,49), Favorece BOTOX | <0,05 | DM: 0,72 (IC 95%: 0,36, 1,08), Favorece BOTOX | <0,05 | DM: 1,26 (IC 95%: 0,67, 1,84), Favorece BOTOX | <0,05 | NR | NR |
| | MIRA 25 mg vs, BOTOX | DM: 1,03 (IC 95%: 0,51, 1,56), favorece BOTOX | <0,05 | DM: 0,81 (IC 95%: 0,43, 1,18), Favorece BOTOX | <0,05 | DM: 1,44 (IC 95%: 0,83, 2,04), Favorece BOTOX | <0,05 | NR | NR |

CONTINUA

CONTINUAÇÃO

| Autor, ano | Grupos | EIU em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Número médio de micções em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Episódios de urgência em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Episódios de IUU em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p |
|-----------------------------|------------------------------|---|---------|---|---------|--|---------|---|---------|
| Obloza <i>et al.</i> , 2017 | MIRA 50 mg vs, FESO 4 mg * | DM: 0,168 (IC 95%: -0,33, 0,69) | 0,7 | DM: 0,017 (IC 95%: -0,51, 0,54) | 0,96 | DM: 0,33 (IC 95%: -0,27, 0,94) | 0,52 | NR | NR |
| | MIRA 50 mg vs, FESO 8 mg * | DM: 0,443 (IC 95%: -0,26, 1,15) | 0,34 | DM: 0,347 (IC 95%: -0,22, 0,92) | 0,45 | DM: 0,64 (IC 95%: 0,04, 1,23) | 0,1 | NR | NR |
| | MIRA 50 mg vs, Propiverina * | DM: 0,098 (IC 95%: -0,25, 0,45) | 0,73 | DM: -0,029 (IC 95%: -0,5, 0,43) | 0,91 | DM: 0,24 (IC 95%: -0,34, 0,83) | 0,51 | NR | NR |
| | MIRA 50 mg vs, TOL 4 mg * | DM: -0,051 (IC 95%: -0,35, 0,24) | 0,85 | DM: 0,102 (IC 95%: -0,37, 0,57) | 0,9 | DM: -0,21 (IC 95%: -0,58, 0,16) | 0,45 | NR | NR |
| | MIRA50 mg vs, SOLI 5 mg * | DM: 0,246 (IC 95%: -0,26, 0,75) | 0,13 | DM: 0,435 (IC 95%: 0,21, 0,65), favorece a SOLI | 0,0001 | DM: 0,69 (IC 95%: 0,94, 0,44), favorece a solifenacina | 0,02 | NR | NR |
| | MIRA50 mg vs, SOLI 10 mg * | DM: 0,48 (IC 95%: 0,26, 0,7), favorece a SOLI | 0,04 | DM: 0,802 (IC 95%: 0,58, 1,02), favorece a SOLI | 0,00003 | DM: 0,99 (IC 95%: 0,74, 1,24), favorece a SOLI | 0,00007 | NR | NR |
| | MIRA50 mg vs, Trosipium* | DM: 0,263 (IC 95%: -0,06, 0,58) | 0,18 | DM: 0,138 (IC 95%: -0,07, 0,34) | 0,9 | DM: -0,46 (IC 95%: -0,7, -0,21), favorece MIRA | 0,003 | NR | NR |
| | MIRA50 mg vs, Oxibutinina * | DM: 0,109 (IC 95%: -0,01, 0,38) | 0,7 | DM: 0,099 (IC 95%: -0,28, 0,42) | 0,7 | NR | NR | NR | NR |
| | MIRA50 mg vs, BOTOX* | Pacientes previamente tratados DM: 0,95 (IC 95%: 0,39, 1,52) | NS | Pacientes previamente tratados DM: 0,73 (IC 95%: 0,37, 1,09) | NS | NR | NR | NR | NR |

CONTINUA

CONTINUAÇÃO

| Autor, ano | Grupos | EIU em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Número médio de micções em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Episódios de urgência em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Episódios de IUU em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p |
|---------------------------------|------------------------|--|----------------|--|---------|--|----------------|---|---------|
| Freemantle <i>et al.</i> , 2016 | BOTOX vs, Placebo | DM não ajustado: -1,85 (IC 95%: -2,25, -1,45); I2: 0%; 2 ECR; n MIRA: 557; n placebo: 548 DM ajustado ▲: -1,35 (IC 95%: -1,79, -0,90) | <0,05 <0,05 | DM não ajustado: -1,47 (IC 95%: -1,86, -1,10); I2: 47,7%; 2 ECR; n MIRA: 557; n placebo: 548 | <0,05 | DM não ajustado: -2,06 (IC 95%: -2,59, -1,55); I2: 4,6%; 3 ECR; n MIRA: 579; n placebo: 577 DM ajustado ▲: -1,93 (IC 95%: -2,48, -1,38) | <0,05 <0,05 | NR | NR |
| | MIRA 50 mg vs, Placebo | DM não ajustado: -0,44 (IC 95%: -0,59, -0,28); I2: 0%; 6 ECR; n MIRA: 1495; n placebo: 1504 DM ajustado ▲: -0,65 (IC 95%: -0,89, -0,41) | <0,05 <0,05 | DM não ajustado: -0,66 (IC 95%: -0,82, -0,48); I2: 0%; 6 ECR; n MIRA: 2080; n placebo: 2085 | <0,05 | DM não ajustado: -0,58 (IC 95%: -0,80, -0,36); I2: 0%; 3 ECR; n MIRA: 785; n placebo: DM ajustado ▲: -0,61 (IC 95%: -0,92, -0,29) | <0,05 <0,05 | NR | NR |
| | MIRA 25 mg vs, Placebo | DM não ajustado: -0,53 (IC 95%: -0,78, -0,29); I2: 0%; 3 ECR; n MIRA: 487; n placebo: 508 DM ajustado ▲: -0,73 (IC 95%: -1,07, -0,41) | <0,05 <0,05 | DM não ajustado: -0,58 (IC 95%: -0,82, -0,33); I2: 0%; 3 ECR; n MIRA: 786; n placebo: 792 | <0,05 | DM não ajustado: -0,43 (IC 95%: -0,74, -0,11); I2: 0%; 6 ECR; n MIRA: 2075; n placebo: 2084 791 DM ajustado ▲: -0,44 (IC 95%: -0,81, -0,10) | <0,05 <0,05 | NR | NR |
| | BOTOX vs, MIRA 50 mg | DM não ajustado: -1,41 (IC 95%: -1,84, -0,98); I2: NA; 8 ECR; n total: 4591 DM ajustado ▲: -0,70 (IC 95%: -1,23, -0,16); 6 ECR; n total: 3517, favorece Botox | <0,05 <0,05 | DM não ajustado: -0,81 (IC 95%: -1,24, -0,40); I2: NA; 8 ECR; n total: 6056, favorece Botox | <0,05 | DM não ajustado: -1,48 (IC 95%: -2,06, -0,92); I2: NA; 9 ECR; n total: 6100 DM ajustado ▲: -1,32 (IC 95%: -2,00, -0,67); I2: NA; 7 ECR; n total: 4390, favorece Botox | <0,05 <0,05 | NR | NR |

CONTINUA

CONTINUAÇÃO

| Autor, ano | Grupos | EIU em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Número médio de micções em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Episódios de urgência em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Episódios de IUU em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p |
|---------------------------------|---------------------------|---|----------------|---|---------|--|----------------|---|---------|
| Freemantle <i>et al.</i> , 2016 | BOTOX vs, MIRA 25 mg | DM não ajustado -1,32 (IC 95%: -1,79, -0,84); I2: NA; 8 ECR; n total: 4591 DM ajustado ▲: -0,62 (IC 95%: -1,20, -0,02); 6 ECR; n total: 3517, favorece Botox | <0,05 <0,05 | DM não ajustado: -0,89 (IC 95%: -1,35, -0,45); I2: NA; 8 ECR; n total: 6056, favorece Botox | <0,05 | DM não ajustado: -1,63 (IC 95%: -2,23, -1,03); I2: NA; 9 ECR; n total: 6100 DM ajustado ▲: -1,49 (IC 95%: -2,16, -0,80); I2: NA; 7 ECR; n total: 4390, favorece Botox | <0,05 <0,05 | NR | NR |
| | MIRA 25 mg vs, MIRA 50mg | DM não ajustado -0,09 (IC 95%: -0,33, 0,15); I2: NA; NR ECR; n total: NR DM ajustado ▲: -0,08 (IC 95%: -0,40, 0,23) | NS NS | DM não ajustado: 0,08 (IC 95%: -0,17, 0,33); I2: NA; NR ECR; n total: NR | NS | DM não ajustado 0,15 (IC 95%: -0,17, 0,47); I2: NA; NR ECR; n total: NR DM ajustado ▲: 0,16 (IC 95%: -0,19, 0,51) | NS NS | NR | NR |
| Maman <i>et al.</i> , 2014 | TOL 4 mg vs, MIRA 50 mg | DM: 0,088 (IC 95%: -0,057, 0,234) | >0,05 | DM: 0,157 (IC 95%: -0,001, 0,315) PUI§ DM: 0,216 (IC 95%: -0,025, 0,456) | >0,05 | NR | NR | NR | NR |
| | DARI 15 mg vs, MIRA 50 mg | DM: 0,132 (IC 95%: -0,270, 0,536) | >0,05 | DM: 0,067 (IC 95%: -0,260, 0,393) PUI§ DM: 0,149 (IC 95%: -0,215, 0,518) | >0,05 | NR | NR | NR | NR |

CONTINUA

CONTINUAÇÃO

| Autor, ano | Grupos | EIU em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Número médio de micções em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Episódios de urgência em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Episódios de IUU em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p |
|----------------------------|----------------------------------|---|---------|---|---------|--|---------|---|---------|
| Maman <i>et al.</i> , 2014 | DARI 7,5 mg vs, MIRA 50 mg | DM: 0,294 (IC 95%: -0,200,0,786) | >0,05 | DM: 0,068 (IC 95%: -0,411, 0,546) PUI§ DM: 0,151 (IC 95%: -0,358, 0,661) | >0,05 | NR | NR | NR | NR |
| | Fesoteredina 4 mg vs, MIRA 50 mg | DM: 0,104 (IC 95%: -0,384,0,590) | >0,05 | DM: 0,137 (IC 95%: -0,163,0,437) PUI§ DM: 0,356 (IC 95%: -0,135, 0,847) | >0,05 | NR | NR | NR | NR |
| | Fesoteredina 8 mg vs, MIRA 50 mg | DM: 0,223 (IC 95%: -0,277,0,726) | >0,05 | DM: -0,049 (IC 95%: -0,250, 0,152) PUI§ DM: 0,061 (IC 95%: -0,212, 0,334) | >0,05 | NR | NR | NR | NR |
| | Oxibutinina 10 mg vs, MIRA 50 mg | DM: 0,143 (IC 95%: -0,396,0,684) | >0,05 | DM: 0,138 (IC 95%: -0,528, 0,807) PUI§ DM: -0,569 (IC 95%: -1,509, 0,369) | >0,05 | NR | NR | NR | NR |
| | Placebo vs, MIRA 50 mg | DM: 0,493 (IC 95%: -0,368, -0,619) | <0,05 | DM: 0,696 (IC 95%: 0,553, 0,838) PUI§ DM: 0,778 (IC 95%: 0,555, 1,001) | >0,05 | NR | NR | NR | NR |

CONTINUA

CONTINUAÇÃO

| Autor, ano | Grupos | EIU em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Número médio de micções em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Episódios de urgência em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Episódios de IUU em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p |
|---|-------------------------------|--|---------|---|---------|--|---------|---|---------|
| Maman <i>et al.</i> , 2014 | SOLI 10 mg vs, MIRA 50 mg | DM: -0,237 (IC 95%: -0,486,0,011) | >0,05 | DM: -0,584 (IC 95%: -0,837, -0,332) PUI§ DM: -0,722 (IC 95%: -1,322, -0,125) Favorece a SOLI | <0,05 | NR | NR | NR | NR |
| | SOLI 5 mg vs, MIRA 50 mg | DM: -0,234 (IC 95%: -0,479,0,011) | >0,05 | DM: -0,240 (IC 95%: -0,495,0,014) PUI§ NR | >0,05 | NR | NR | NR | NR |
| | Trospium 60 mg vs, MIRA 50 mg | DM: NR | NR | DM: -0,126 (IC 95%: -0,579,0,328) PUI§ DM: -0,042 (IC 95%: -0,527, 0,443) | >0,05 | NR | NR | NR | NR |
| Salvi <i>et al.</i> , 2017; Sebastianelli <i>et al.</i> , 2017 (resumo) | MIRA 50mg vs, TOL 4 mg | DM: -0,09 (IC 95%: -0,35, 0,17); I2: 70% (p:0,009); 5 ECR; n MIRA: 2213; n placebo: 2137 | 0,49 | DM: -0,11 (IC 95%: -0,26, 0,03); I2: 44% (p:0,13); 5 ECR; n MIRA: 2213; n placebo: 2137 | 0,12 | NR | NR | NR | NR |
| | MIRA 100 mg vs, TOL 4 mg | DM: -0,07 (IC 95%: -0,26, 0,12); I2: 46% (p:0,12); 3 ECR; n MIRA: 1484; n placebo: 1392 | 0,48 | DM: -0,08 (IC 95%: -0,27, 0,11); I2: 0% (p:0,74); 3 ECR; n MIRA: 1484; n placebo: 1392 | 0,39 | NR | NR | NR | NR |

CONTINUA

CONTINUAÇÃO

| Autor, ano | Grupos | EIU em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Número médio de micções em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Episódios de urgência em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Episódios de IUU em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p |
|---|------------------------------|---|---------|---|---------|---|---------|---|---------|
| Salvi <i>et al.</i> , 2017; Sebastianelli <i>et al.</i> , 2017 (resumo) | MIRA 50mg vs, MIRA 100 mg | DM: 0,15 (IC 95%: -0,02, 0,31); I2: 36% (p:0,21); 5 ECR; n MIRA: 1984; n placebo: 1992 | 0,08 | DM: 0,03 (IC 95%: -0,13, 0,19); I2: 0% (p:0,60); 5 ECR; n MIRA: 1984; n placebo: 1992 | 0,70 | NR | NR | NR | NR |
| | Ensaio Clínicos Randomizados | | | | | | | | |
| Chapple <i>et al.</i> , 2015 (Análise exploratória de 3 ECR) | MIRA 50mg vs, Placebo | <p>PIU\leq 1</p> <p>Basal, média (EP): MIRA: 2,71 (0,09) Placebo: 2,73 (0,09) Δ (MIRA) - (Placebo): -0,40 (IC 95%: -0,58, -0,21)</p> | <0,001 | <p>PIU\leq 1</p> <p>Basal, média (EP): MIRA: 11,66 (0,11) Placebo: 11,59 (0,11) Δ (MIRA) - (Placebo): -0,68 (IC 95%: -0,92, -0,45)</p> | <0,001 | <p>PIU\leq 1</p> <p>Basal, média (EP): MIRA: 6,38 (0,13) Placebo: 6,33 (0,12) Δ (MIRA) - (Placebo): -0,85 (IC 95%: -1,16, -0,55)</p> | <0,001 | NR | NR |
| | | <p>PIU\geq 2</p> <p>Basal, média (EP): MIRA: 4,36 (0,13) Placebo: 4,37 (0,13) Δ (MIRA) - (Placebo): -0,58 (IC 95%: -0,91, -0,24)</p> | <0,001 | <p>PIU\geq 2</p> <p>Basal, média (EP): MIRA: 12,03 (0,16) Placebo: 11,94 (0,16) Δ (MIRA) - (Placebo): -0,76 (IC 95%: -1,10, -0,42)</p> | <0,001 | <p>PIU\geq 2</p> <p>Basal, média (EP): MIRA: 7,64 (0,18) Placebo: 7,44 (0,17) Δ (MIRA) - (Placebo): -1,18 (IC 95%: -1,63, -0,72)</p> | <0,001 | | |
| | | <p>PIU\geq 4</p> <p>Basal, média (EP): MIRA: 6,54 (0,20) Placebo: 6,78 (0,20) Δ (MIRA) - (Placebo): -0,85 (IC 95%: -1,52, -0,18)</p> | <0,001 | <p>PIU\geq 4</p> <p>Basal, média (EP): MIRA: 12,66 (0,26) Placebo: 12,64 (0,28) Δ (MIRA) - (Placebo): -0,74 (IC 95%: -1,30, -0,18)</p> | <0,001 | <p>PIU\geq 4</p> <p>Basal, média (EP): MIRA: 8,83 (0,30) Placebo: 8,96 (0,28) Δ (MIRA) - (Placebo): -1,53 (IC 95%: -2,29, -0,77)</p> | <0,001 | | |

CONTINUA

CONTINUAÇÃO

| Autor, ano | Grupos | EIU em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Número médio de micções em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Episódios de urgência em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Episódios de IUU em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p |
|--------------------------------|-------------|--|--------------------|--|--------------------|--|-------------------|---|--------------------|
| Yamaguchi <i>et al.</i> , 2015 | MIRA 25 mg | Basal, média (DP): 2,20 (2,499) DM (DP): -1,29 (1,938) | <0,001 vs, placebo | Basal, média (DP): 11,17 (2,526) DM (DP): -1,94 (2,158) | <0,001 vs, placebo | Basal, média (DP): 4,68 (3,209) DM (DP): -2,15 (2,731) | NS | Basal, média (DP): 1,97 (2,378) DM (DP): -1,14 (1,809) | 0,006 vs, Placebo |
| | MIRA 50mg | Basal, média (DP): 2,00 (2,228) DM (DP): -1,20 (1,455) | <0,001 vs, Placebo | Basal, média (DP): 11,47 (2,835) DM (DP): -2,12 (2,383) | <0,001 vs, Placebo | Basal, média (DP): 4,84 (3,255) DM (DP): -2,24 (3,120) | NS | Episódios de IUU Basal, média (DP): 1,82 (2,098) DM (DP): -1,09 (1,345) | 0,008 vs, Placebo |
| | MIRA 100 mg | Basal, média (DP): 1,86 (1,666) DM (DP): -1,28 (1,355) | <0,001 vs, placebo | Basal, média (DP): 11,77 (2,606) DM (DP): -1,97 (1,970) | <0,001 vs, placebo | Basal, média (DP): 4,53 (3,093) DM (DP): -2,48 (2,605) | 0,011 vs, Placebo | Basal, média (DP): 1,77 (1,640) DM (DP): -1,24 (1,278) | <0,001 vs, Placebo |
| | Placebo | Basal, média (DP): 1,68 (1,471) DM (DP): -0,64 (1,360) | NA | Basal, média (DP): 11,20 (2,761) DM (DP): -1,18 (2,155) | NA | Basal, média (DP): 4,57 (3,160) DM (DP): -1,83 (2,965) | NA | Basal, média (DP): 1,55 (1,376) DM (DP): -0,68 (1,358) | NA |
| Kuo <i>et al.</i> , 2015 | MIRA 50mg | Basal, média (DP): 2,54 (3,00) Fim do estudo: 1,16 (2,51) DM (DP): - 1,16 (2,51) | NR | Basal, média (DP): 11,6 (3,09) Fim do estudo: 9,46 (2,79) DM (DP): - 2,12 (2,91) | NR | Basal, média (DP): 5,53 (3,98) Fim do estudo: 3,56 (3,78) DM (DP): - 1,97 (3,49) | NR | Basal, média (DP): 2,16 (2,42) Fim do estudo: 0,43 (1,09) DM (DP): -1,73 (2,71) | NR |
| | TOL 4mg | Basal, média (DP): 1,58 (1,95) Fim do estudo: 0,78 (1,25) DM (DP): -0,79 (2,02) | NR | Basal, média (DP): 12,3 (3,27) Fim do estudo: 11,4 (3,79) DM (DP): -0,98 (3,18) | NR | Basal, média (DP): 5,93 (4,87) Fim do estudo: 3,97 (4,53) DM (DP): -1,96 (4,33) | NR | Basal, média (DP): 1,61 (2,10) Fim do estudo: 0,63 (1,07) DM (DP): -0,63 (1,07) | NR |

CONTINUA

CONTINUAÇÃO

| Autor, ano | Grupos | EIU em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Número médio de micções em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Episódios de urgência em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Episódios de IUU em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p |
|---|-----------------------|---|----------------|---|---------|---|---------|--|---------|
| Kuo <i>et al.</i> , 2015 | Placebo | Basal, média (DP): 2,61 (2,18) Fim do estudo: 2,03 (3,24) DM (DP): - 0,58 (2,51) | NR | Basal, média (DP): 13,2 (5,29) Fim do estudo: 11,9 (4,70) DM (DP): -1,28 (3,49) | NR | Basal, média (DP): 5,49 (4,30) Fim do estudo: 4,00 (4,37) DM (DP): -1,49 (4,84) | NR | Basal, média (DP): 2,67 (2,36) Fim do estudo: 1,65 (2,86) DM (DP): - 1,02 (2,68) | NR |
| | MIRA 50mg vs, Placebo | Δ (MIRA) - (Placebo): -0,84 | 0,112 | Δ (MIRA) - (Placebo): -1,42 | 0,004 | Δ (MIRA) - (Placebo): - 0,46 | 0,446 | Δ (MIRA) - (Placebo): -1,15 | 0,083 |
| | TOL 4 mg vs, Placebo | Δ (TOL) - (Placebo): -0,95 | 0,756 | Δ (TOL) - (Placebo): - 0,01 | 0,985 | Δ (TOL) - (Placebo): - 0,25 | 0,683 | Δ (TOL) - (Placebo): -0,86 | 0,592 |
| Khullar <i>et al.</i> , 2015; Khullar <i>et al.</i> , 2013 SCORPIO £ | MIRA 100 mg | PIU\$ Basal, média (EP): 2,89 (0,147) Fim do estudo: 1,37 (0,134) DM linha de base e 12 semanas (IC 95%): -1,46 (-1,68, -1,23) DM linha de base e 4 semanas (IC 95%): -1,03 (-1,27, -0,79) | <0,05 <0,05 | NA£ | NA£ | NA£ | NA£ | NA£ | NA£ |
| | MIRA 50 mg | PIU\$ Basal, média (EP): 2,83 (0,165) Fim do estudo: 1,22 (0,133) DM linha de base e 12 semanas (IC 95%): - 1,57 (-1,79, -1,35) DM linha de base e 4 semanas (IC 95%): -1,04 (-1,27, -0,81) | <0,05 <0,05 | NA£ | NA£ | NA£ | NA£ | NA£ | NA£ |

CONTINUA

CONTINUAÇÃO

| Autor, ano | Grupos | EIU em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Número médio de micções em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Episódios de urgência em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Episódios de IUU em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p |
|---|-------------------------|---|---------|---|---------|--|---------|---|---------|
| Khullar <i>et al.</i> , 2015; Khullar <i>et al.</i> , 2013 SCORPIO £ | TOL 4 mg | PIU\$ Basal, média (EP): 2,63 (0,148) Fim do estudo: 1,42 (0,145) DM linha de base e 12 semanas (IC 95%): -1,27 (-1,49, -1,05) | <0,05 | NA£ | NA£ | NA£ | NA£ | NA£ | NA£ |
| | | DM linha de base e 4 semanas (IC 95%): -1,00 (-1,23, -0,77) | <0,05 | | | | | | |
| | Placebo | PIU\$ Basal, média (EP): 2,67 (0,140) Fim do estudo: 1,54 (0,145) DM linha de base e 12 semanas (IC 95%): -1,17 (-1,39, -0,95) | <0,05 | NA£ | NA£ | NA£ | NA£ | NA£ | NA£ |
| | | DM linha de base e 4 semanas (IC 95%): -0,65 (-0,88, -0,42) | <0,05 | | | | | | |
| | MIRA 100 mg vs, Placebo | PIU\$ Δ (MIRA 100) - (Placebo) linha de base e 12 semanas: -0,29 (IC 95%: -0,61, -0,03) | 0,010 | NA£ | NA£ | NA£ | NA£ | NA£ | NA£ |
| | | Δ (MIRA 100) - (Placebo) linha de base e 4 semanas: -0,38 (IC 95%: -0,71, -0,05) | 0,002 | | | | | | |

CONTINUA

CONTINUAÇÃO

| Autor, ano | Grupos | EIU em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Número médio de micções em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Episódios de urgência em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Episódios de IUU em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p |
|--|------------------------|--|---------|---|---------|--|---------|---|---------|
| Khullar <i>et al</i> , 2015; Khullar <i>et al.</i> , 2013 SCORPIO £ | MIRA 50 mg vs, Placebo | PIUŞ Δ (MIRA 50) - (Placebo) linha de base e 12 semanas: - 0,41 (IC 95%: -0,72, -0,09) | 0,003 | NAE | NAE | NAE | NAE | NAE | NAE |
| | | Δ (MIRA 50) - (Placebo) linha de base e 4 semanas: -0,39 (IC 95%: -0,71, -0,06) | 0,002 | | | | | | |
| | TOL 4 mg vs, Placebo | PIUŞ Δ (TOL) - (Placebo) linha de base e 12 semanas: - 0,10 (IC 95%: -0,42, 0,21) | 0,11 | NAE | NAE | NAE | NAE | NAE | NAE |
| | | Δ (TOL) - (Placebo) linha de base e 4 semanas: -0,35 (IC 95%: -0,68, -0,03) | 0,019 | | | | | | |
| Herschorn <i>et al.</i> , 2013 | MIRA 50 mg | PIUŞ Basal, média (EP):2,51 (0,15) DM linha de base e 12 semanas (EP): -1,38 (0,12) DM linha de base e 4 semanas (EP): -1,13 (0,12) | NR | NAE | NAE | NAE | NAE | PIUŞ Basal, média (EP): 2,33 (0,14) DM linha de base e 4 semanas (EP): -1,33 (0,11) | NR |
| | MIRA 25 mg | PIUŞ Basal, média (EP): 2,65 (0,16) DM linha de base e 12 semanas (EP): -1,36 (0,12) DM linha de base e 4 semanas (EP): - 0,96 (0,12) | NR | NAE | NAE | NAE | NAE | PIUŞ Basal, média (EP): 2,45 (0,14) DM linha de base e 4 semanas (EP): -1,31 (0,11) | NR |

CONTINUA

CONCLUSÃO

| Autor, ano | Grupos | EIU em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Número médio de micções em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Episódios de urgência em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Episódios de IUU em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p |
|--------------------------------|------------------------|---|---------------------|---|---------|--|---------|--|---------|
| Herschorn <i>et al.</i> , 2013 | Placebo | PIU§ Basal, média (EP): NR DM (EP): NR | NR | NAE | NAE | NAE | NAE | PIU§ Basal, média (EP): NR DM (EP): NR | NR |
| | MIRA 50 mg vs, Placebo | PIU§ Δ (MIRA 50) - (Placebo) linha de base e 12 semanas: - 0,42 (IC 95%: -0,76, -0,08) Δ (MIRA 50) - (Placebo) linha de base e 4 semanas: - 0,51 (IC 95%: -0,85, -0,17) | 0,001 <0,001 | NAE | NAE | NAE | NAE | PIU§ Δ (MIRA 50) - (Placebo) linha de base e 4 semanas: -0,39 (IC 95%: -0,69, -0,08) | 0,002 |
| | MIRA 25 mg vs, Placebo | PIU§ Δ (MIRA 25) - (Placebo) linha de base e 12 semanas: - 0,40 (IC 95%: -0,74, -0,06) Δ (MIRA 25) - (Placebo) linha de base e 4 semanas: - 0,34 (IC 95%: -0,68, -0,01) | 0,005 0,039 | NAE | NAE | NAE | NAE | PIU§ Δ (MIRA 25) - (Placebo) linha de base e 4 semanas: -0,36 (IC 95%: -0,67, -0,05) | 0,004 |

Fonte: autoria própria.

MIRA: mirabegrona; TOL: tolterodina; SOLI: solifenacina; ECR: ensaio clínico randomizado; BH: bexiga hiperativa; IU: incontinência urinária; IUU: incontinência urinária de urgência; PTA: população total analisada; PIU: população com incontinência urinária, PIUU: população com incontinência urinária de urgência;EIU: episódios de incontinência urinária; * o tempo de seguimento não foi reportado; ▲ ajustado pela gravidade de EIU na linha de base; NAE somente foram coletados desfechos que não foram incluídos nas revisões sistemáticas; PIU§ população com incontinência: participantes que apresentaram mais de 1 EIU na linha de base;EPPCB: Escores da Percepção do paciente da condição da bexiga; KHQ: King's Health Questionnaire, mede qualidade de vida; NA: não se aplica; NR: não reportado; DM: diferença de médias; Δ: diferença; DP: desvio padrão; EP: erro padrão; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; I2: métrica para medir a heterogeneidade estatística dos estudos.

Tabela 10 – Desfechos de eficácia secundários ou relatados pelos pacientes dos estudos que compararam Mirabegrona *versus* Placebo ou Tolterodina

| Autor, ano | Grupos | Probabilidades de redução dos desfechos miccionais entre a linha de base e 12 semanas | Valor p | Desfechos secundários miccionais | Valor p | Desfechos reportados pelos pacientes | Valor p |
|--|--------------------------|---|---------|----------------------------------|---------|--|-----------|
| Revisões Sistemáticas com Meta-análises de comparações diretas | | | | | | | |
| Wu <i>et al.</i> , 2014 | MIRA total vs, Placebo | NR | NR | NR | NR | OAB-q DM: -4,49 (IC 95%: -6,27, -2,71); I2: 84% (p< 0,00001); 4 ECR; n MIRA: 3140; n placebo:3208 | < 0,00001 |
| | MIRA 25mg vs, Placebo | NR | NR | NR | NR | OAB-q DM: -1,10 (IC 95%: -2,29, 0,08); I2: 0% (p:0,63); 2 ECR; n MIRA: 573; n placebo: 595 | 0,07 |
| | MIRA 50 mg vs, Placebo | NR | NR | NR | NR | OAB-q DM: -4,64 (IC 95%: -6,05, -3,22); I2: 34% (p:0,21); 4 ECR; n MIRA: 1498; n placebo:1523 | < 0,00001 |
| | MIRA 100 mg vs, Placebo | NR | NR | NR | NR | OAB-q DM: -6,43 (IC 95%: -9,70, -3,15); I2: 83% (p:0,003); 2 ECR; n MIRA: 1069; n placebo:1090 | 0,0001 |
| | MIRA total vs, TOL 4mg | NR | NR | NR | NR | OAB-q DM: -1,09 (IC 95%: -2,51, 0,33); I2: 75% (p:0,001); 3 ECR; n MIRA: 2857; n TOL: 2688 | 0,13 |
| | MIRA 50 mg vs, TOL 4 mg | NR | NR | NR | NR | OAB-q DM: -0,82 (IC 95%: -3,47, 1,83); I2: 84% (p: 0,002); 3 ECR; n MIRA: 1419; n TOL:1344 | 0,54 |
| | MIRA 100 mg vs, TOL 4 mg | NR | NR | NR | NR | OAB-q DM: -1,34 (IC 95%: -2,82, 0,13); I2: 43% (p: 0,17); 3 ECR; n MIRA: 1438; n TOL:1344 | 0,07 |

CONTINUA

CONTINUAÇÃO

| Autor, ano | Grupos | Probabilidades de redução dos desfechos miccionais entre a linha de base e 12 semanas | Valor p | Desfechos secundários miccionais | Valor p | Desfechos reportados pelos pacientes | Valor p |
|--|--------------------------|---|---------|--|-----------|---|-----------|
| Cui <i>et al.</i> , 2013 | MIRA 50 mg vs, Placebo * | NR | NR | Volume médio de esvaziamento por micção DM:12,99 (IC 95%: 9,85, 16,12); I2: 0% (p:0,64); 3 ECR; n MIRA: 1276; n placebo: 1294 | < 0,00001 | OAB-q DM: -5,34 (IC 95%: -7,11, -3,57); I2: 0% (p:0,41); 2 ECR; n MIRA: 889; n placebo:908 | < 0,00001 |
| | | | | Episódios de noctúria em 24h DM: -0,12 (IC 95%: -0,23, -0,01); I2: 0% (p:0,35); 2 ECR; n MIRA: 804; n placebo: 814 | 0,03 | TS-VAS DM:0,74 (IC 95%: 0,45, 1,05); I2: 0% (p:0,54); 2 ECR; n MIRA: 838; n placebo: 861 | < 0,00001 |
| | | | | | | Percepção dp paciente da condição da bexiga DM: -0,20 (IC 95%: -0,33, -0,07); I2: 0% (p:1); 2 ECR; n MIRA: 840; n placebo: 866 | 0,003 |
| Revisões Sistemáticas com Meta-análises de comparações indiretas | | | | | | | |
| Drake <i>et al.</i> , 2017 | MIRA 50 mg vs, Placebo* | Redução de 100% de EIU/dia entre a linha de base e 12 semanas OR: 1,43 (IC 95%: 1,21, 1,71) | <0,05 | NR | NR | NR | NR |
| | | Redução de ≥ 50% de EIU/dia entre a linha de base e 12 semanas OR: 1,64 (IC 95%: 1,27, 2,13) | <0,05 | | | | |
| | MIRA 25 mg vs, Placebo* | Redução de 100% de EIU/dia entre a linha de base e 12 semanas OR: 1,32 (IC 95%: 1,03, 1,61) | <0,05 | NR | NR | NR | NR |
| | | Redução de ≥ 50% de EIU/dia entre a linha de base e 12 semanas OR: 1,54 (IC 95%: 1,13, 2,01) | <0,05 | | | | |

CONTINUA

CONTINUAÇÃO

| Autor, ano | Grupos | Probabilidades de redução dos desfechos miccionais entre a linha de base e 12 semanas | Valor p | Desfechos secundários miccionais | Valor p | Desfechos reportados pelos pacientes | Valor p |
|-----------------------------|----------------------------|---|---------|---|---------|--------------------------------------|---------|
| Drake <i>et al.</i> , 2017 | MIRA 50 mg vs, BOTOX * | Redução de 100% de EIU/dia entre a linha de base e 12 semanas OR: 0,33 (IC 95%: 0,22, 0,49) | <0,05 | NR | NR | NR | NR |
| | | Redução de ≥ 50% de EIU/dia entre a linha de base e 12 semanas OR: 0,48 (IC 95%: 0,32, 0,72) | <0,05 | | | | |
| | MIRA 25 mg vs, BOTOX * | Redução de 100% de EIU/dia entre a linha de base e 12 semanas OR: 0,30 (IC 95%: 0,20, 0,46) | <0,05 | NR | NR | NR | NR |
| | | Redução de ≥ 50% de EIU/dia entre a linha de base e 12 semanas OR: 0,45 (IC 95%: 0,29, 0,67) | <0,05 | | | | |
| Obloza <i>et al.</i> , 2017 | MIRA 50 mg vs, FESO 4 mg | NR | NR | Volume por micção DM: 4,25 (IC 95%: -5,71, 14,22) | 0,9 | NR | NR |
| | MIRA 50 mg vs, FESO 8 mg | NR | NR | Volume por micção DM: -11,94 (IC 95%: -21,93, -1,95), favorece MIRA | 0,02 | NR | NR |
| | MIRA 50 mg vs, Propiverina | NR | NR | Volume por micção DM: -8,4 (IC 95%: -18,75, 1,95), | 0,3 | NR | NR |
| | MIRA 50 mg vs, TOL 4 mg | NR | NR | Volume por micção DM: -2,34 (IC 95%: -6,39, 1,69) | 0,25 | NR | NR |

CONTINUA

CONTINUAÇÃO

| Autor, ano | Grupos | Probabilidades de redução dos desfechos miccionais entre a linha de base e 12 semanas | Valor p | Desfechos secundários miccionais | Valor p | Desfechos reportados pelos pacientes | Valor p |
|---------------------------------|---------------------|---|---|--|-----------------|--------------------------------------|---------|
| Obloza <i>et al.</i> , 2017 | MIRA vs, SOLI 5 mg | NR | NR | Volume por micção DM: -11,21 (IC 95%: -17,57, -4,85), favorece MIRA | 0,0005 | NR | NR |
| | MIRA vs, SOLI 10 mg | NR | NR | Volume por micção DM: -18,94 (IC 95%: -25,41, -12,48), favorece MIRA | 0,0005 | NR | NR |
| | MIRA vs, Trospium | NR | NR | Volume por micção DM: 0,73 (IC 95%: -3,59, 4,92) | 0,98 | NR | NR |
| | MIRA vs, Oxibutina | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| Freemantle <i>et al.</i> , 2016 | BOTOX vs, Placebo | <p>Redução de A) 100% e B) 50% de EIU/dia A)OR: 4,45 (IC 95%: 2,79, 7,46); I2: 0%; 3 ECR; n MIRA: 577; n placebo: 576 B) OR: 3,43 (IC 95%: 1,94, 6,24); I2: 0%; 2 ECR; n MIRA: 557; n placebo: 548</p> <p>Redução de 100% de episódios de urgência/dia OR: 6,62 (IC 95%: 2,39, 20,45); I2: 0%; 2 ECR; n MIRA: 527; n placebo: 518</p> | <p><0,05</p> <p><0,05</p> <p><0,05</p> | <p>Episódios de noctúria DM não ajustado: -0,25 (IC 95%: -0,43, -0,07); I2: 0%; 3 ECR; n MIRA: 557; n placebo: 548</p> | <p><0,05</p> | NR | NR |

CONTINUA

CONTINUAÇÃO

| Autor, ano | Grupos | Probabilidades de redução dos desfechos miccionais entre a linha de base e 12 semanas | Valor p | Desfechos secundários miccionais | Valor p | Desfechos reportados pelos pacientes | Valor p |
|---------------------------------|------------------------|---|-------------------------|--|---------|--------------------------------------|---------|
| Freemantle <i>et al.</i> , 2016 | MIRA 50 mg vs, Placebo | <p>Redução de A) 100% e B) 50% de EIU/dia A) OR: 1,27 (IC 95%: 0,91, 1,80); I2: 0%; 3 ECR; n MIRA: 658; n placebo: 659 B) OR: 1,66 (IC 95%: 1,00, 2,74); I2: NA; 2 ECR; n MIRA: 550; n placebo: 553</p> <p>Redução de 100% de episódios de urgência/dia OR: 0,95 (IC 95%: 0,33, 2,72); I2: NR; 1 ECR; n MIRA: 166; n placebo: 165</p> | >0,05 >0,05 >0,05 | Episódios de noctúria DM não ajustado: -0,15 (IC 95%: -0,27, -0,03); I2: 0%; 4 ECR; n MIRA: 1123; n placebo: 1126 | <0,05 | NR | NR |
| | MIRA 25 mg vs, Placebo | <p>Redução de 100% de EIU/dia A) OR: 1,26 (IC 95%: 0,84, 1,86); I2: 0%; 3 ECR; n MIRA: 353; n placebo: 368 B) OR: 1,87 (IC 95%: 1,03, 3,47); I2: NA; 1 ECR; n MIRA: 254; n placebo: 262</p> <p>Redução de 100% de episódios de urgência/dia OR: 1,08 (IC 95%: 0,38, 3,03); I2: NR; 1 ECR; n MIRA: 167; n placebo: 165</p> | >0,05 <0,05 >0,05 | Episódios de noctúria DM não ajustado: -0,19 (IC 95%: -0,36, -0,02); I2: 0%; 2 ECR; n MIRA: 324; n placebo: 312 | <0,05 | NR | NR |

CONTINUA

CONTINUAÇÃO

| Autor, ano | Grupos | Probabilidades de redução dos desfechos miccionais entre a linha de base e 12 semanas | Valor p | Desfechos secundários miccionais | Valor p | Desfechos reportados pelos pacientes | Valor p |
|---------------------------------|----------------------|---|---------|--|---------|--------------------------------------|---------|
| Freemantle <i>et al.</i> , 2016 | BOTOX vs, MIRA 50 mg | Redução de A) 100% e B) 50% de EIU/dia entre a linha de base e 12 semanas | | | | | |
| | | A)OR: 3,49 (IC 95%: 1,97, 6,55); I2: NA; 3 ECR; n total: 2783 | <0,05 | | | | |
| | | B) OR: 2,07 (IC 95%: 0,98, 4,49); I2: NA; 4 ECR; n total: 2462 | >0,05 | | | | |
| | | Favorece Botox | | | | | |
| | | Redução de 100% de episódios de urgência/dia | | Episódios de noctúria | | | |
| | | OR: 7,01 (IC 95%: 1,62, 32,60); I2: NR; 3 ECR; n total: 1961 | <0,05 | DM não ajustado: -0,10 (IC95% -0,32; 0,12) | NS | NR | NR |
| | | Episódios de noctúria | | | | | |
| | | DM não ajustado: -0,10 (IC 95%: -0,32, 0,12); I2: 0%; 6 ECR; n total:3678 | >0,05 | | | | |

CONTINUA

CONTINUAÇÃO

| Autor, ano | Grupos | Probabilidades de redução dos desfechos miccionais entre a linha de base e 12 semanas | Valor p | Desfechos secundários miccionais | Valor p | Desfechos reportados pelos pacientes | Valor p |
|---------------------------------|--------------------------|---|---|---|---------|--------------------------------------|---------|
| Freemantle <i>et al.</i> , 2016 | BOTOX vs, MIRA 25 mg | <p>Redução de A) 100% e B) 50% de EIU/dia entre a linha de base e 12 semanas A)OR: 3,54 (IC 95%: 1,93, 6,81); I2: NA; 3 ECR; n total: 2783 B) OR: 1,83 (IC 95%: 0,80, 4,25); I2: NA; 4 ECR; n total: 2462</p> <p>Favorece Botox Redução de 100% de episódios de urgência/dia OR: 6,16 (IC 95%: 1,43, 28,58); I2: NR; 3 ECR; n total: 1961</p> | <p><0,05</p> <p>>0,05</p> <p><0,05</p> | <p>Episódios de noctúria DM não ajustado: -0,06 (IC95% -0,31; 0,19)</p> | NS | NR | NR |
| | MIRA 25 mg vs, MIRA 50mg | <p>Redução de A) 100% e B) 50% de EIU/dia A) OR: 0,99 (IC 95%: 0,67, 1,46); I2: NA; NR ECR; n total: NR B) OR: 1,13 (IC 95%: 0,62, 2,10); I2: NA; NR ECR; n total: NR</p> <p>Redução de 100% de episódios de urgência/dia OR: 1,14 (IC 95%: 0,40, 3,23); I2: NA; NR ECR; n total: NR</p> | <p>NS</p> <p>NS</p> <p>>0,05</p> | <p>DM não ajustado: -0,04 (IC95% -0,21; 0,13)</p> | NS | NR | NR |

CONTINUA

CONTINUAÇÃO

| Autor, ano | Grupos | Probabilidades de redução dos desfechos miccionais entre a linha de base e 12 semanas | Valor p | Desfechos secundários miccionais | Valor p | Desfechos reportados pelos pacientes | Valor p |
|----------------------------|----------------------------|---|---------|----------------------------------|---------|--------------------------------------|---------|
| Maman <i>et al.</i> , 2014 | TOL 4 mg vs, MIRA 50 mg | Probabilidade do tratamento ser melhor do que o MIRA na população em geral 1) EIU; 2) Frequência de micções; 3) Episódio de IUU nas margens de superioridade (a) 0 b) 0,5 c) 1 episódio por dia) 1) a) 11,7%; b) 0,0%; c) 0,0% 2) a) 2,6%; b) 0,0%; c) 0,0% 3) a) 18,2%; b) 0,0%; c) 0,0% | NR | NR | NR | NR | NR |
| | DARI 15 mg vs, MIRA 50 mg | Probabilidade do tratamento ser melhor do que o MIRA na população em geral 1) EIU; 2) Frequência de micções; 3) Episódio de IUU nas margens de superioridade (a) 0 b) 0,5 c) 1 episódio por dia) 1) a) 25,9%; b) 0,1%; c) 0,0% 2) a) 34,4%; b) 0,0%; c) 0,0% 3) a) 44,7%; b) 2,3%; c) 0,0% | NR | NR | NR | NR | NR |
| | DARI 7,5 mg vs, MIRA 50 mg | Probabilidade do tratamento ser melhor do que o MIRA na população em geral 1) EIU; 2) Frequência de micções; 3) Episódio de IUU nas margens de superioridade (a) 0 b) 0,5 c) 1 episódio por dia) 1) a) 25,9%; b) 0,1%; c) 0,0% 2) a) 39,2%; b) 1,0%; c) 0,0% 3) a) 44,7%; b) 2,3%; c) 0,0% | NR | NR | NR | NR | NR |

CONTINUA

CONTINUAÇÃO

| Autor, ano | Grupos | Probabilidades de redução dos desfechos miccionais entre a linha de base e 12 semanas | Valor p | Desfechos secundários miccionais | Valor p | Desfechos reportados pelos pacientes | Valor p |
|----------------------------|----------------------------------|--|---------|----------------------------------|---------|--------------------------------------|---------|
| Maman <i>et al.</i> , 2014 | Fesoteredina 4 mg vs, MIRA 50 mg | Probabilidade do tratamento ser melhor do que o MIRA na população em geral 1) EIU; 2) Frequência de micções; 3) Episódio de IUU nas margens de superioridade (a) 0 b) 0,5 c) 1 episódio por dia) 1) a) 25,9%; b) 0,1%; c) 0,0% 2) a) 18,5%; b) 0,0%; c) 0,0% 3) a) 57,2%; b) 0,6%; c) 0,0% | NR | NR | NR | NR | NR |
| | Fesoteredina 8 mg vs, MIRA 50 mg | Probabilidade do tratamento ser melhor do que o MIRA na população em geral 1) EIU; 2) Frequência de micções; 3) Episódio de IUU nas margens de superioridade (a) 0 b) 0,5 c) 1 episódio por dia) 1) a) 25,9%; b) 0,1%; c) 0,0% 2) a) 68,2%; b) 0,0%; c) 0,0% 3) a) 94,6%; b) 3,7%; c) 0,0% | NR | NR | NR | NR | NR |
| | Oxibutinina 10 mg vs, MIRA 50 mg | Probabilidade do tratamento ser melhor do que o MIRA na população em geral 1) EIU; 2) Frequência de micções; 3) Episódio de IUU nas margens de superioridade (a) 0 b) 0,5 c) 1 episódio por dia) 1) a) 25,9%; b) 0,1%; c) 0,0% 2) a) 79,6% b) 25,6%; c) 1,8% 3) a) 79,6%; b) 25,6%; c) 1,8% | NR | NR | NR | NR | NR |

CONTINUA

CONTINUAÇÃO

| Autor, ano | Grupos | Probabilidades de redução dos desfechos miccionais entre a linha de base e 12 semanas | Valor p | Desfechos secundários miccionais | Valor p | Desfechos reportados pelos pacientes | Valor p |
|----------------------------|---------------------------|--|---------|----------------------------------|---------|--------------------------------------|---------|
| Maman <i>et al.</i> , 2014 | Placebo vs, MIRA 50 mg | Probabilidade do tratamento ser melhor do que o MIRA na população em geral 1) EIU; 2) Frequência de micções; 3) Episódio de IUU nas margens de superioridade (a) 0 b) 0,5 c) 1 episódio por dia) 1) a) 25,9%; b) 0,1%; c) 0,0% 2) a) 34,2%; b) 3,0%; c) 0,0% 3) a) 0,0%; b) 0,0%; c) 0,0% | NR | NR | NR | NR | NR |
| | SOLI 10 mg vs, MIRA 50 mg | Probabilidade do tratamento ser melhor do que o MIRA na população em geral 1) EIU; 2) Frequência de micções; 3) Episódio de IUU nas margens de superioridade (a) 0 b) 0,5 c) 1 episódio por dia) 1) a) 25,9%; b) 0,1%; c) 0,0% 2) a) 100,0%; b) 74,2%; c) 0,1% 3) a) 98,8%; b) 32,7%; c) 0,1% | NR | NR | NR | NR | NR |
| | SOLI 5 mg vs, MIRA 50 mg | Probabilidade do tratamento ser melhor do que o MIRA na população em geral 1) EIU; 2) Frequência de micções; 3) Episódio de IUU nas margens de superioridade (a) 0 b) 0,5 c) 1 episódio por dia) 1) a) 25,9%; b) 0,1%; c) 0,0% 2) a) 96,8%; b) 2,3%; c) 0,0% 3) a) 94,9%; b) 12,0%; c) 0,0% | NR | NR | NR | NR | NR |

CONTINUA

CONTINUAÇÃO

| Autor, ano | Grupos | Probabilidades de redução dos desfechos miccionais entre a linha de base e 12 semanas | Valor p | Desfechos secundários miccionais | Valor p | Desfechos reportados pelos pacientes | Valor p |
|---|-------------------------------|---|---------|----------------------------------|---------|--------------------------------------|---------|
| Maman <i>et al.</i> , 2014 | Trospium 60 mg vs, MIRA 50 mg | Probabilidade do tratamento ser melhor do que o MIRA na população em geral 1) EIU; 2) Frequência de micções; 3) Episódio de IUU nas margens de superioridade (a) 0 b) 0,5 c) 1 episódio por dia) 1) NR 2) a) 70,7%; b) 5,3%; c) 0,0% 3) a) 65,0%; b) 9,8%; c) 0,3% | NR | NR | NR | NR | NR |
| Ensaio Clínico Randomizado | | | | | | | |
| Salvi <i>et al.</i> , 2017; Sebastianelli <i>et al.</i> , 2017 | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR |

CONTINUA

CONTINUAÇÃO

| Autor, ano | Grupos | Probabilidades de redução dos desfechos miccionais entre a linha de base e 12 semanas | Valor p | Desfechos secundários miccionais | Valor p | Desfechos reportados pelos pacientes | Valor p |
|--------------------------------|-----------------------|---|---------|--|------------------------------------|--|---|
| Chapple <i>et al.</i> , 2015 | MIRA 50mg vs, Placebo | NR | NR | Volume urinado/micção (ml) PIU \leq 1 Basal, média (EP): MIRA: 158,4 (1,9) Placebo: 159,1 (1,9) Δ (MIRA) - (Placebo): 13,3 (IC 95%:9,0, 17,7) | <0,001 | NR | NR |
| | | | | PIU \geq 2 Basal, média (EP): MIRA: 153,2 (2,7) Placebo: 155,3 (2,7) Δ (MIRA) - (Placebo): 13,6 (IC 95%: 7,6, 19,7) | <0,001 | | |
| | | | | PIU \geq 4 Basal, média (EP): MIRA: 147,4 (4,1) Placebo: 151,8 (4,2) Δ (MIRA) - (Placebo): 12,1 (IC 95%: 3,0, 21,3) | <0,001 | | |
| Yamaguchi <i>et al.</i> , 2015 | MIRA 25 mg | NR | NR | Volume urinado/micção (ml) Basal, média (DP): 147,746 (50,4554) DM (DP): 23,783 (41,6669) Episódios de noctúria Basal, média (DP): 147,746 (50,4554) DM (DP): -0,39 (0,849) | <0,001 vs, Placebo NS | KHQ- QV; (DM) Percepção Geral da Saúde: -3,3 Impacto da Incontinência: -16,3 Limitações de funções: -12,5 Limitações de físicas: -12,6 Limitações sociais: -7,8 Relações pessoais: -3,5 Emoções: -13,9 Dormir/Energia: -11,4 Medidas de gravidade: -7,9 | vs, placebo NT <0,025 NT <0,025 NT NT NT NT <0,025 |

CONTINUA

CONTINUAÇÃO

| Autor, ano | Grupos | Probabilidades de redução dos desfechos miccionais entre a linha de base e 12 semanas | Valor p | Desfechos secundários miccionais | Valor p | Desfechos reportados pelos pacientes | Valor p |
|--------------------------------|-------------|---|---------|---|--|--|---|
| Yamaguchi <i>et al.</i> , 2015 | MIRA 50mg | NR | NR | <p>Volume urinado/micção (ml) Basal, média (DP): 151,570 (49,4637) DM (DP): 27,249 (39,5137)</p> <p>Episódios de noctúria Basal, média (DP): 147,746 (50,4554) DM (DP): -0,38 (0,814)</p> | <p><0,001 vs, Placebo</p> <p>NS</p> | <p>KHQ- QV (DM) Percepção Geral da Saúde: 0,3 Impacto da Incontinência: -13,2 Limitações de funções: -11,3 Limitações de físicas: -10,8 Limitações sociais: -4,7 Relações pessoais: -2,6 Emoções: -10 Dormir/Emergia: -8,4 Medidas de gravidade: -8,5</p> | <p>vs, placebo NT <0,025 NR <0,025 NR NT NR NT <0,025</p> |
| | MIRA 100 mg | NR | NR | <p>Volume urinado/micção (ml) Basal, média (DP): 152,697 (46,5259) DM (DP): 31,231 (39,4515)</p> <p>Episódios de noctúria Basal, média (DP): 147,746 (50,4554) DM (DP): -0,49 (0,907)</p> | <p><0,001 vs, Placebo</p> <p>NS</p> | <p>KHQ- QV; (DM) Percepção Geral da Saúde: -4,4 Impacto da Incontinência: -15,2 Limitações de funções: -12,6 Limitações de físicas: -10,6 Limitações sociais: -7,3 Relações pessoais: -3,2 Emoções: -13,7 Dormir/Emergia: -9,5 Medidas de gravidade: -10,3</p> | <p>vs, placebo NR <0,025 <0,025 <0,025 <0,025 NR <0,025 NR <0,025</p> |
| | Placebo | NR | NR | <p>Volume urinado/micção (ml) Basal, média (DP): 148,953 (42,9617) DM (DP): 11,184 (36,9308)</p> <p>Episódios de noctúria Basal, média (DP): 147,746 (50,4554) DM (DP): -0,24 (0,977)</p> | <p>NA</p> | <p>KHQ- QV; (DM) Percepção Geral da Saúde: -2,2 Impacto da Incontinência: -7,3 Limitações de funções: -6,7 Limitações de físicas: -5,7 Limitações sociais: -3,2 Relações pessoais: -0,8 Emoções: -7,4 Dormir/Emergia: -6,4 Medidas de gravidade: -4,7</p> | <p>NR</p> |

CONTINUA

CONTINUAÇÃO

| Autor, ano | Grupos | Probabilidades de redução dos desfechos miccionais entre a linha de base e 12 semanas | Valor p | Desfechos secundários miccionais | Valor p | Desfechos reportados pelos pacientes | Valor p |
|--------------------------|-----------|---|---------|---|---------|--|---------|
| Kuo <i>et al.</i> , 2015 | MIRA 50mg | NR | NR | <p>Volume por micção Basal, média (DP): 152 (54,3) Fim do estudo: 173 (69,7) DM (DP): 22,17 (47,8)</p> <p>Episódios de noctúria Basal, média (DP): 2,32 (1,38) Fim do estudo: 1,82 (1,12) DM (DP): -0,50 (1,14)</p> | NR | <p>KHQ- QV; DM (DP) Percepção Geral da Saúde: - 6,85 (24,0) Impacto da Incontinência: - 7,31 (28,5) Limitações de funções: - 13,2 (35,5) Limitações de físicas: - 11,2 (32,3) Limitações sociais: -8,75 (29,6) Relações pessoais: -3,59 (28,7) Emoções: - 14,8 (31,6) Dormir/Energia: - 14,2 (29,4) Medidas de gravidade: - 6,67 (16,3) Problemas na bexiga: - 6,89 (16,0)</p> | NR |
| | TOL 4mg | NR | NR | <p>Volume por micção Basal, média (DP): 148 (60,7) Fim do estudo: 161 (67,0) DM (DP): 13,30 (36,9)</p> <p>Episódios de noctúria Basal, média (DP): 2,35 (1,51) Fim do estudo: 1,90 (1,30) DM (DP): -0,45 (1,25)</p> | NR | <p>KHQ- QV; DM (DP) Percepção Geral da Saúde: - 4,93 (25,2) Impacto da Incontinência: - 15,5 (29,2) Limitações de funções: -8,22 (25,6) Limitações de físicas: -7,98 (26,7) Limitações sociais: -4,54 (24,3) Relações pessoais: -5,56 (24,9) Emoções: -8,45 (23,9) Dormir/Energia: -10,1 (25,6) Medidas de gravidade: -4,69 (16,1) Problemas na bexiga: -9,15 (14,8)</p> | NR |
| | Placebo | NR | NR | <p>Volume por micção Basal, média (DP): 150 (63,4) Fim do estudo: 156 (67,5) DM (DP): 5,54 (32,3)</p> <p>Episódios de noctúria Basal, média (DP): 2,66 (1,73) Fim do estudo: 2,12 (1,47) DM (DP): -0,55 (1,54)</p> | NR | <p>KHQ- QV; DM (DP) Percepção Geral da Saúde: 1,17 (22,5) Impacto da Incontinência: -13,5 (30,1) Limitações de funções: -11,2 (32,9) Limitações de físicas: - 5,47 (29,4) Limitações sociais: - 2,86 (27,3) Relações pessoais: 0,85 (25,9) Emoções: -6,08 (24,6) Dormir/Energia: - 7,29 (25,5) Medidas de gravidade: -0,42 (16,2) Problemas na bexiga: -4,95 (15,8)</p> | NR |

CONTINUA

CONTINUAÇÃO

| Autor, ano | Grupos | Probabilidades de redução dos desfechos miccionais entre a linha de base e 12 semanas | Valor p | Desfechos secundários miccionais | Valor p | Desfechos reportados pelos pacientes | Valor p |
|--|-------------------------|---|--------------------------|--|---------------------------|--|---|
| Kuo <i>et al.</i> , 2015 | MIRA 50mg vs, Placebo | NR | NR | <p>Volume por micção Δ (MIRA) - (Placebo): 16,70 (6,69)</p> <p>Episódios de noctúria Δ (MIRA) - (Placebo): - 0,13 (0,18)</p> | <p>0,013</p> <p>0,484</p> | <p>KHQ- QV; DM (DP)</p> <p>Percepção Geral da Saúde: - 6,18 (3,35)</p> <p>Impacto da Incontinência: 7,73 (4,60)</p> <p>Limitações de funções: - 0,20 (4,73)</p> <p>Limitações de físicas: - 2,60 (4,49)</p> <p>Limitações sociais: -4,70 (3,83)</p> <p>Relações pessoais: -3,49 (4,80)</p> <p>Emoções: - 6,04 (4,22)</p> <p>Dormir/Energia: - 3,39 (3,83)</p> <p>Medidas de gravidade: - 4,66 (2,59)</p> <p>Problemas na bexiga: - 0,48 (2,42)</p> | <p>0,066</p> <p>0,094</p> <p>0,967</p> <p>0,563</p> <p>0,222</p> <p>0,468</p> <p>0,154</p> <p>0,377</p> <p>0,073</p> <p>0,844</p> |
| | TOL 4 mg vs, Placebo | NR | NR | <p>Volume por micção Δ (TOL) - (Placebo): 7,59 (6,69)</p> <p>Episódios de noctúria Δ (TOL) - (Placebo): - 0,06 (0,18)</p> | <p>0,258</p> <p>0,734</p> | <p>KHQ- QV; DM (DP)</p> <p>Percepção Geral da Saúde: - 2,34 (3,38)</p> <p>Impacto da Incontinência: 1,81 (4,66)</p> <p>Limitações de funções: 4,83 (4,81)</p> <p>Limitações de físicas: 1,26 (4,53)</p> <p>Limitações sociais: 0,63 (3,86)</p> <p>Relações pessoais: -3,00 (4,82)</p> <p>Emoções: 1,25 (4,26)</p> <p>Dormir/Energia: 0,94 (3,86)</p> <p>Medidas de gravidade: - 2,09 (2,62)</p> <p>Problemas na bexiga: - 2,36 (2,44)</p> | <p>0,490</p> <p>0,698</p> <p>0,316</p> <p>0,781</p> <p>0,871</p> <p>0,534</p> <p>0,769</p> <p>0,807</p> <p>0,425</p> <p>0,336</p> |
| Khullar <i>et al.</i> , 2015; Khullar <i>et al.</i> , 2013 SCORPIO £ | MIRA 100 mg vs, Placebo | <p>PIU\$</p> <p>Pacientes com redução de 50% no número de episódios de IU 24h OR: 1,45 (IC 95%: 1,02–2,05)</p> <p>Pacientes com redução de 100% no número de episódios de IU 24h OR: 1,29 (IC 95%: 0,90–1,84)</p> | <p>0,037</p> <p>0,17</p> | NAE | NAE | NAE | NAE |

CONTINUA

CONCLUSÃO

| Autor, ano | Grupos | Probabilidades de redução dos desfechos miccionais entre a linha de base e 12 semanas | Valor p | Desfechos secundários miccionais | Valor p | Desfechos reportados pelos pacientes | Valor p |
|---|---------------------------|---|---------|----------------------------------|---------|--------------------------------------|---------|
| Khullar <i>et al.</i> , 2015; Khullar <i>et al.</i> , 2013 | MIRA 50 mg vs, Placebo | PIU§ Pacientes com redução de 50% no número de episódios de IU 24h OR: 1,75 (IC 95%: 1,23–2,49) | 0,002 | NA£ | | NA£ | NA£ |
| | | Pacientes com redução de 100% no número de episódios de IU 24h OR: 1,23 (IC 95%: 0,86–1,76) | 0,26 | | | | |
| SCORPIO £ | TOL 4 mg vs, Placebo | PIU§ Pacientes com redução de 50% no número de episódios de IU 24h OR: 1,44 (IC 95%: 1,02–2,03) | 0,037 | NA£ | | NA£ | NA£ |
| | | Pacientes com redução de 100% no número de episódios de IU 24h OR: 1,35 (IC 95%: 0,95–1,92) | 0,097 | | | | |

Fonte: autoria própria.

MIRA: mirabegrona; TOL: tolterodina; SOLI: solifenacina; ECR: ensaio clínico randomizado; BH: bexiga hiperativa; IU: incontinência urinária; IUU: incontinência urinária de urgência; OAB-q: questionário de bexiga hiperativa, do inglês overactive bladder questionnaire; KHQ King's Health Questionnaire; QV: qualidade de vida; TS-VAS: escala visual analógica da satisfação do tratamento, do inglês treatment satisfaction-visual analog scale score; £NA foram coletados desfechos que não foram incluídos em revisões sistemáticas; PIU§: população com incontinência: participantes que apresentaram mais de 1 EIU na linha de base; NA: não se aplica; OR: Odds ratio ou razão de chances; DM: diferença de médias; Δ: diferença; DP: desvio padrão; EP: erro padrão; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; I2: métrica para medir a heterogeneidade estatística dos estudos; NR: não reportado; NS: não significativo; NT: não testado.

Tabela 11 – Desfechos de segurança das revisões sistemáticas com meta-análises de comparação direta do Mirabegrona *versus* Placebo ou Tolterodina

| Eventos adversos | Wu <i>et al.</i> , 2014 | | | | | | Cui <i>et al.</i> , 2013 | | | Salvi <i>et al.</i> , 2017; Sebastianelli <i>et al.</i> , 2017 | | | | | | | | | |
|------------------|---|---------|---------|--|----------|---------|---|---------|---------|--|---------|---------|--|---------|---------|---|---------|---------|---------|
| | MIRA | Placebo | Valor p | MIRA | TOL 4 mg | Valor p | MIRA 50 mg | Placebo | Valor p | MIRA 50 mg | Placebo | Valor p | MIRA 100 mg | Placebo | Valor p | TOL 4 mg | Placebo | Valor p | |
| EAET | MIRA Total vs, Placebo: OR: 1,04 (IC 95%: 0,93, 1,15); I2: 0% (p: 0,48); 5 ECR; n MIRA: 3308; n placebo: 3331 | | 0,51 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | MIRA 25mg vs, Placebo OR: 1,12 (IC 95%: 0,88, 1,42); I2: 0% (p: 0,40); 2 ECR; n MIRA: 602; n placebo: 601 | | 0,37 | MIRA Total vs, TOL: OR: 0,90 (IC 95%: 0,80, 1,00); I2: 21% (p: 0,27); 4 ECR; n MIRA: 3023; n placebo: 2848 | | 0,04 | | | | | | | | | | | | | |
| | MIRA 50mg vs, Placebo OR: 1,04 (IC 95%: 0,89, 1,21); I2: 6% (p: 0,36); 4 ECR; n MIRA: 1544; n placebo: 1548 | | 0,64 | MIRA 50mg vs, TOL: OR: 0,90 (IC 95%: 0,78, 1,05); I2: 30% (p: 0,24); 3 ECR; n MIRA: 1474; n placebo: 1392 | | 0,19 | OR: 1,10 (IC 95%: 0,93, 1,31); I2: 0% (p: 0,66); 4 ECR; n MIRA: 1753; n placebo: 1758 | | 0,25 | OR: 0,94 (IC 95%: 0,83, 1,06); I2: 52% (p: 0,05); 7 ECR; n MIRA: 2353; n placebo: 2347 | | 0,32 | OR: 0,97 (IC 95%: 0,81, 1,16); I2: 43% (p: 0,16); 4 ECR; n MIRA: 1162; n placebo: 1178 | | 0,75 | OR: 1,38 (IC 95%: 1,17, 1,62); I2: 43% (p: 0,14); 4 ECR; n TOL: 1325; n placebo: 1396 | | | <0,0001 |
| | MIRA 100 mg vs, Placebo OR: 0,99 (IC 95%: 0,83, 1,19); I2: 26% (p: 0,25); 4 ECR; n MIRA: 1162; n placebo: 1182 | | 0,92 | MIRA 100 mg vs, TOL: OR: 0,89 (IC 95%: 0,76, 1,03); I2: 36% (p: 0,20); 4 ECR; n MIRA: 1549; n placebo: 1456 | | 0,12 | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

CONTINUA

CONTINUAÇÃO

| Eventos adversos | Wu <i>et al.</i> , 2014 | | | | | | Cui <i>et al.</i> , 2013 | | | Salvi <i>et al.</i> , 2017; Sebastianelli <i>et al.</i> , 2017 | | | | | | | | |
|-----------------------|-------------------------|---------|---------|------|----------|---------|--|---------|---------|--|-----------------------|---------|-----------------------|-----------------------|---------|-----------------------|----------|---------|
| | MIRA | Placebo | Valor p | MIRA | TOL 4 mg | Valor p | MIRA 50 mg | Placebo | Valor p | MIRA 50 mg | Placebo | Valor p | MIRA 100 mg | Placebo | Valor p | TOL 4 mg | Placebo | Valor p |
| Hipertensão | NR | NR | NR | NR | NR | NR | OR: 0,91 (IC 95%: 0,68, 1,21); I2: 0% (p: 0,59); 3 ECR; n MIRA: 1380; n placebo: 1385 | NR | 0,52 | NR | OR: 1,02 (IC 95%: NR) | 0,90 | NR | OR: 1,41 (IC 95%: NR) | 0,08 | NR | NR | NR |
| EAET-Cardiovasculares | NR | NR | NR | NR | NR | NR | Arritmias cardíacas OR: 1,67 (IC 95%: 0,95, 2,92); I2: 0% (p: 0,51); 3 ECR; n MIRA: 1379; n placebo: 1384 | NR | 0,07 | NR | OR: 1,0 (IC 95%: NR) | 1 | NR | OR: 2,18 (IC 95%: NR) | 0,06 | NR | NR | NR |
| Retenção urinária | NR | NR | NR | NR | NR | NR | OR: 0,25 (IC 95%: 0,05, 1,18); I2: 0% (p: 0,90); 3 ECR; n MIRA: 1379; n placebo: 1384 | NR | 0,08 | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| Boca seca | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | OR: 2,49 (IC 95%: NR) | <0,00001 | NR | OR: 2,43 (IC 95%: NR) | <0,00001 | NR | OR: 2,97 (IC 95%: NR) | <0,00001 | NR |
| Constipação | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| Visão turva | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR |

CONTINUA

CONCLUSÃO

| Eventos adversos | Wu <i>et al.</i> , 2014 | | | | | | Cui <i>et al.</i> , 2013 | | | Salvi <i>et al.</i> , 2017; Sebastianelli <i>et al.</i> , 2017 | | | | | | | | | | | |
|----------------------------|-------------------------|---------|---------|------|----------|---------|--|---------|---------|--|-----------------------|---------|-------------|---------|-----------------------|----------|---------|---------|-----------------------|--|------|
| | MIRA | Placebo | Valor p | MIRA | TOL 4 mg | Valor p | MIRA 50 mg | Placebo | Valor p | MIRA 50 mg | Placebo | Valor p | MIRA 100 mg | Placebo | Valor p | TOL 4 mg | Placebo | Valor p | | | |
| Descontinuação devido a EA | NR | | NR | | NR | | OR: 1,22 (IC 95%: 0,84, 1,76); I2: 28% (p: 0,24); 4 ECR; n MIRA: 1759; n placebo: 1765 | | 0,29 | | OR: 0,97 (IC 95%: NR) | | 0,80 | | OR: 0,89 (IC 95%: NR) | | 0,63 | | OR: 1,42 (IC 95%: NR) | | 0,12 |

Fonte: autoria própria.

MIRA: mirabegrone; TOL: tolterodina; ECR: ensaio clínico randomizado; EAET: eventos adversos emergentes do tratamento; EATE relacionada com a medicamento: cuja relação com o medicamento de estudo não poderia ser descartada; OR: Odds ratio ou razão de chances; NR: não reportado; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; I2: métrica para medir a heterogeneidade estatística dos estudos.

Tabela 12 – Desfechos de segurança da revisão sistemática com meta-análise em rede que compararam Mirabegrona versus Onabotulinumtoxina ou Antimuscarínicos

| Eventos adversos | Maman <i>et al.</i> , 2014 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------|---|------|---------|--|------|---------|--|------|---------|---|------|---------|--|------|---------|---|------|---------|--|------|---------|
| | TOL | MIRA | Valor p | DARI | MIRA | Valor p | FESO | MIRA | Valor p | OXI | MIRA | Valor p | Placebo | MIRA | Valor p | SOLI | MIRA | Valor p | TRO | MIRA | Valor p |
| Boca seca | TOL 4 mg LP OR: 4,257 (IC 95%: 2,738,6,388) | | <0,05 | DARI 15 mg OR: 8,378 (IC 95%: 4,296,14,940) | | <0,05 | FESO 4mg OR: 4,572 (IC 95%: 2,698,7,350) | | <0,05 | OXI LP a) 10 mg; b) 15 mg c) 5 mg a) OR: 7,049 (IC 95%: 3,888,11,960) b) OR: 8,159 (IC 95%: 2,828,18,710) c) OR: 4,223 (IC 95%: 1,520,9,511) | | <0,05 | | | <0,05 | SOLI 10 mg OR: 10,297 (IC 95%: 6,008,16,640) | | <0,05 | TRO 60 mg OR: 10,297 (IC 95%: 2,997,10,790) | | <0,05 |
| | TOL 4 mg LI OR: 7,290 (IC 95%: 4,365,11,640) | | <0,05 | DARI 7,5 mg OR: 5,201 (IC 95%: 2,452,9,835) | | <0,05 | FESO 8mg OR: 9,976 (IC 95%: 6,132,15,440) | | <0,05 | OXI LI a) 10 mg; b) 15 mg c) 9 mg a) OR: 14,628 (IC 95%: 6,497,28,050) b) OR: 40,702 (IC 95%: 15,210,91,590) c) OR: 11,169 (IC 95%: 5,620,20,210) | | <0,05 | OR: 1,344 (IC 95%: 0,863, 2,004) | | <0,05 | SOLI 5 mg OR: 4,213 (IC 95%: 2,431,6,897) | | <0,05 | TRO 30 mg OR: 4,848 (IC 95%: 1,655,11,590) | | <0,05 |

CONTINUA

CONTINUAÇÃO

| Eventos adversos | Maman <i>et al.</i> , 2014 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------|--|------|---------|--|------|---------|---|------|---------|---|------|-------------------------|---------------------------------------|------|---------|---|------|---------|--|------|---------|
| | TOL | MIRA | Valor p | DARI | MIRA | Valor p | FESO | MIRA | Valor p | OXI | MIRA | Valor p | Placebo | MIRA | Valor p | SOLI | MIRA | Valor p | TRO | MIRA | Valor p |
| Constipação | TOL 4 mg LP OR: 1,105 (IC 95%: 2,738,6,388) | | <0,05 | DARI 15 mg OR: 3,151 (IC 95%: 1,671,5,480) | | <0,05 | FESO 4mg OR: 1,064 (IC 95%: 0,575,1,802) | | >0,05 | OXI LP a) 10 mg; b) 15 mg c) 5 mg a) OR: 1,014 (IC 95%: 0,522,1,782) b) OR: 2,160 (IC 95%: 0,268,8,279) c) OR: 2,452 (IC 95%: 0,417,8,649) | | >0,05 >0,05 >0,05 | | | >0,05 | SOLI 10 mg OR: 4,237 (IC 95%: 2,471,6,860) | | <0,05 | TRO 60 mg OR: 1,694 (IC 95%: 0,881,2,976) | | >0,05 |
| | TOL 4 mg LI OR:1,020 (IC 95%: 0,587,1,652) | | >0,05 | DARI 7,5 mg OR: 1,720 (IC 95%: 0,801,3,233) | | >0,05 | FESO 8mg OR: 1,914 (IC 95%: 1,135,3,032) | | <0,05 | OXI LI a) 10 mg; b) 15 mg c) 9 mg a) OR: 2,452 (IC 95%: 0,417,8,649) b) OR: 1,549 (IC 95%: 0,403,4,145) c) OR: 0,986 (IC 95%: 0,407,1,992) | | >0,05 >0,05 >0,05 | OR: 0,732 (IC 95%: 0,484,1,066) | | >0,05 | SOLI 5 mg OR: 2,379 (IC 95%: 1,353, 3,911) | | <0,05 | TRO 30 mg OR: 7,603 (IC 95%: 2,076, 22,660) | | <0,05 |

CONTINUA

CONCLUSÃO

| Eventos adversos | Maman <i>et al.</i> , 2014 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------|--|------|---------|--|------|---------|---|------|---------|--|------|-------------|--|------|---------|---|------|---------|---|------|---------|
| | TOL | MIRA | Valor p | DARI | MIRA | Valor p | FESO | MIRA | Valor p | OXI | MIRA | Valor p | Placebo | MIRA | Valor p | SOLI | MIRA | Valor p | TRO | MIRA | Valor p |
| Visão turva | TOL 4 mg LP OR: 1,439 (IC 95%: 0,556,3,103) | | >0,05 | DARI 7,5 mg OR: 1,323 (IC 95%: 0,227,4,356) | | >0,05 | FESO 4mg OR: 0,797 (IC 95%: 0,041,3,719) | | >0,05 | OXI LP a) 10 mg; b) 15 mg c) 5 mg a) OR: 2,603 (IC 95%: 0,204,11,970) b) OR: 7,162 (IC 95%: 0,020,41,810) c) OR: 4,965 (IC 95%: 0,048,28,120) | | >0,05 | | | >0,05 | SOLI 10 mg OR: 0,791 (IC 95%: 0,303,1,712) | | >0,05 | TRO 60 mg OR: 0,750 (IC 95%: 0,235,1,818) | | >0,05 |
| | TOL 4 mg LI OR:1,145 (IC 95%: 0,383,2,696) | | >0,05 | | | | FESO 8mg OR: 0,729 (IC 95%: 0,037,3,399) | | >0,05 | OXI LI a) 10 mg; b) 15 mg c) 9 mg a) NR b) OR: 2,466 (IC 95%: 0,072,14,020) c) OR: 0,415 (IC 95%: 0,0002, 2,614) | | NR >0,05 | OR: 5,269 (IC 95%: 0,912,18,360) | | >0,05 | SOLI 5 mg OR:1,935 (IC 95%: 0,667,4,478) | | >0,05 | TRO 30 mg OR: 2,418 (IC 95%: 0,145,11,790) | | >0,05 |

Fonte: autoria própria.

MIRA: mirabegrona 50 mg, DARI: Darifenacina; FESO: fesoterodina; TRO: Trospium; OXI: Oxibutinina; TOL: tolterodina; SOLI: solifenacina; ECR: ensaio clínico randomizado; OR: Odds ratio ou razão de chances; DM: diferença de médias; DP: desvio padrão; EP: erro padrão; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; I2: métrica para medir a heterogeneidade estatística dos estudos; NA: não se aplica; NR: não reportado; NS: não significativo.

Tabela 13 – Desfechos de segurança dos ensaios clínicos randomizados que compararam Mirabegrona *versus* Placebo ou Tolterodina

| Eventos adversos n (%) | Yamaguchi <i>et al.</i> , 2015 | | | | Valor p | Kuo <i>et al.</i> , 2015 | | | |
|---|---|--|--|--|---|--------------------------|-----------|-----------|---------|
| | MIRA 25 mg | MIRA 50 mg | MIRA 100 mg | Placebo | | MIRA 50mg | TOL 4mg | Placebo | Valor p |
| EAET | 169 (80,5) | 171 (82,2) | 175 (84,1) | 157 (74,1) | Dose-resposta: 0,009; MIRA 50 vs, Placebo: 0,046; MIRA 100 vs, Placebo:0,012 | 36 (42,4) | 40 (49,4) | 33 (42,9) | NS |
| EAET Sérios | 3 (1,4) | 1 (0,5) | 1 (0,5) | 4 (1,9) | NR | 0 | 5 (6,2) | 1 (1,3) | |
| EAET relacionados aos medicamentos | 49 (23,3) | 51 (24,5) | 54 (26,0) | 40 (18,9) | Dose-resposta: 0,084; NS vs, Placebo | 20 (23,5) | 24 (29,6) | 19 (24,7) | NR |
| EAET sérios relacionados aos medicamentos | 1 | 0 | 1 | 1 | NR | 0 | 0 | 0 | NR |
| Hipertensão | 2 (1) | 1 (0,5) | 1 (0,5) | 0 | NR | 2 (2,4) | 1 (1,2) | 0 | NR |
| EAET- Cardiovasculares | Taquicardia: 0 Palpitações: 1 (0,5) | Taquicardia: 1 (0,5) Palpitações: 4 (1,9) | Taquicardia:0 Palpitações: 1 (0,5) | Taquicardia: 0 Palpitações: 1 (0,5) | NR | n:6 | n:9 | n:10 | NR |
| Infecção do trato urinário | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| Retenção urinária | NR | NR | NR | NR | NR | 0 | 0 | 0 | NR |
| Desordens gastrointestinais | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| Boca seca | 2 (1,0) | 3 (1,4) | 2 (1,0) | 1 (0,5) | NR | 6 (7,1%) | 7 (8,6%) | 3 (3,9) | NR |
| Constipação | 1 (0,5) | 5 (2,4) | 6 (2,9) | 3 (1,4) | NR | NR | NR | NR | NR |
| Visão turva | 0 | 0 | 0 | 0 | NR | NR | NR | NR | NR |
| Dor de cabeça | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR |

CONTINUA

CONCLUSÃO

| Eventos adversos n (%) | Yamaguchi <i>et al.</i> , 2015 | | | | | Kuo <i>et al.</i> , 2015 | | | |
|---|--------------------------------|------------|----------------|---------|---------|--------------------------|----------|----------|---------|
| | MIRA 25 mg | MIRA 50 mg | MIRA 100 mg | Placebo | Valor p | MIRA 50mg | TOL 4mg | Placebo | Valor p |
| Reações de Hipersensibilidade | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| Descontinuação devido a EAET | 5 (2,4) | 7 (3,4) | 8 (3,8) | 4 (1,9) | NR | 2 (2,4%) | 1 (1,2%) | 1 (1,3%) | NR |
| Descontinuação devido a EAET relacionados aos medicamentos | 1 (0,5) | 5 (2,4) | 6 (2,9) | 2 (0,9) | NR | 1 (1,2%) | 0 | 1 (1,3%) | NR |
| Morte devido ao EA | 0 | 0 | 0 | 0 | NA | 0 | 0 | 1 (1,3) | NA |

Fonte: autoria própria.

MIRA: mirabegrona; TOL: tolterodina; ECR: ensaio clínico randomizado; EAET: eventos adversos emergentes do tratamento; EAET relacionada com o medicamento: cuja relação com o medicamento de estudo não poderia ser descartada; EA: eventos adversos; NA: não se aplica; NR: não reportado.

Mirabegrona versus Placebo ou Tolterodina: análises exploratórias estratificadas por sexo

Quadro 4 – Características dos estudos que realizaram análises exploratórias do Mirabegrona versus Placebo ou Tolterodina estratificadas por sexo

| Autor | Desenho do estudo | Objetivo | População | Número de estudos ou participantes incluídos | Detalhes da Intervenção | Detalhes do Controle | Risco de Viés |
|----------------------------|--|--|--|---|---|--|--|
| Tubaro <i>et al</i> , 2017 | Observacional (análise combinada de 5 ECR) | Analisar dados somente da população masculina de 5 ECR que incluíam a população geral com BH | Homens com sintomas de BH por ≥ 3 meses e os estudos também poderiam incluir homens com histórico de sintomas do trato urinário inferior associado com alargamento prostático benigno ou câncer de próstata | 5 ECR ECR SCORPIO/ ARIES/ CAPRICORN: MIRA 50 mg (382) vs, Placebo (362) ECR TAURUS: MIRA 50 mg (204) vs, TOL 4 mg (206) ECR BEYOND: MIRA 50 mg (222) vs, SOLI (221) | MIRA 50 mg MIRA 50 mg MIRA 50 mg, | Placebo TOL 4 mg SOLI 5 mg | Alto risco de viés Combinação de ECR, perda do efeito da randomização; não há análises da heterogeneidade; inclui estudo de superioridade e não-inferioridade |
| Sand <i>et al</i> , 2013 | Observacional (análise combinada de 3 ECR) / resumo de congresso | Analisar a eficácia e tolerabilidade do MIRA 50 e 100 mg em mulheres com BH | Mulheres com sintomas de BH por ≥ 3 meses; FMM ≥ 8 vezes em 24h; EPU ≥ 3 episódios com ou sem IU | 3 ECR PTA/ PIU: ECR SCORPIO/ ARIES/ CAPRICORN: MIRA 50 mg (942/ 694) vs, Placebo (724) ECR SCORPIO/ ARIES: MIRA 100 mg (649/ 483) vs, Placebo (724/ 966) | MIRA 50 mg MIRA 100 mg | Placebo | Alto risco de viés Resumo de congresso não contém todas as informações relevantes para julgamento; combinação de ECR, perda do efeito da randomização; não há análises da heterogeneidade; inclui estudo de superioridade e não-inferioridade |

Fonte: autoria própria.

MIRA: mirabegrona; TOL: tolterodina; SOLI: solifenacina; ECR: ensaio clínico randomizado; BH: bexiga hiperativa; FMM: frequência média de micção; IU: incontinência urinária; EPU: episódios de urgência; PTA: população total analisada; PIU: população com incontinência urinária.

Tabela 14 – Características dos participantes dos estudos que realizaram análises exploratórias do Mirabegrona versus Placebo ou Tolterodina estratificadas por sexo

| Autor, ano | Intervenção, PTA (n) | Controle, PTA (n) | Idade Intervenção Média (DP): | Idade Controle Média (DP): | n (%) sexo masculino Intervenção | n (%) sexo masculino Controle | Variáveis clínicas e bioquímicas relevantes Intervenção | Variáveis clínicas e bioquímicas relevantes Controle | Período de estudo |
|--|----------------------|-------------------|-------------------------------|----------------------------|----------------------------------|-------------------------------|---|--|---|
| Tubaro <i>et al.</i> , 2017 | MIRA 50 mg (382) | Placebo (362) | 62,8 (11,3) | 62,1 (12,8) | n/N (%): 382/1324 (28,9) | n/N (%): 362/1328 (27,3) | População BH IUU, n (%) 141 (36,9) | População BH IUU, n (%) 130 (35,9) | 12 semanas de tratamento (SCORPIO/ ARIES/ CAPRICORN/ BEYOND) |
| (Homens: análise combinada de ECR) | MIRA 50 mg (204) | TOL 4 mg (206) | 61,6 (11,5) | 61,7 (12,0) | n/N (%): 204/789 (25,9) | n/N (%): 206/791 (26,0) | População BH IUU, n (%) 76 (37,3) | População BH IUU, n (%) 67 (32,5) | |
| | MIRA 50 mg (222) | SOLI 5 mg (221) | 58,1 (15,1) | 59,5 (14,6) | n/N (%): 222/921 (24,1) | n/N (%): 221/912 (24,2) | População BH IUU, n (%) 74 (33,3) | População BH IUU, n (%) 78 (35,3) | |
| Sand <i>et al.</i> , 2013 | MIRA 50 mg | Placebo | 58,5 | 58,1 | NR | NR | NR | NR | 14 semanas: 2 semanas de período de eliminação e 12 semanas de tratamento |
| (Mulheres: análise combinada de ECR/ resumo) | MIRA 100 mg | | 58,7 | | NR | | NR | | |

Fonte: autoria própria.

MIRA: mirabegrona; TOL: tolterodina; SOLI: solifenacina; ECR: ensaio clínico randomizado; BH: bexiga hiperativa; IUU: incontinência urinária de urgência.

Tabela 15 – Desfechos de eficácia dos estudos que realizaram análises exploratórias do Mirabegrona *versus* Placebo ou Tolterodina estratificadas por sexo

| Autor, ano | Grupos | EIU em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Número médio de micções em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Episódios de urgência em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p |
|---|--------------------------------|---|--------------------------|---|-----------------------------|---|--------------------------|
| Tubaro <i>et al.</i> , 2017 (Homens: análise combinada de ECR) | MIRA 50 mg vs, Placebo (3 ECR) | PIU§ Basal, média (DP) MIRA 50 mg basal: 2,2 (2,45) Placebo basal: 2,1 (2,77) DM basal e 12 semanas MIRA: -1,48 (-1,78, -1,18) Placebo: -1,41 (-1,72, -1,10) Δ (MIRA) - (Placebo): -0,07 (IC 95%: -0,50, 0,36) | <0,05 <0,05 NS | Basal, média (DP) MIRA 50 mg: 12,0 (3,4) Placebo: 11,7 (3,4) DM (IC 95%) basal e 12 semanas MIRA: -1,29 (-1,55, -1,04) Placebo: -0,92 (-1,18, -0,66) Δ (MIRA) - (Placebo): -0,37 (IC 95%: -0,74, -0,01) | <0,05 <0,05 <0,05 | Basal, média (DP) MIRA 50 mg basal: 5,45 (3,9) Placebo basal: 5,02 (3,2) DM (IC 95%) basal e 12 semanas MIRA: -1,60 (-1,93, -1,27) Placebo: -1,88 (-2,23, -1,54) Δ (MIRA) - (Placebo): 0,28 (IC 95%: -0,19, 0,76) | <0,05 <0,05 NS |
| | MIRA 50 mg vs, TOL 4 mg | PIU§ MIRA 50 mg basal: 1,9 (2,41) TOL 4 mg basal: 1,9 (2,55) | | MIRA 50 mg basal: 11,4 (2,8) TOL 4 mg basal: 11,4 (3,0) | | MIRA 50 mg basal: 5,2 (3,5) TOL 4 mg basal: 4,8 (3,6) | |
| | SOLI 5 mg vs, MIRA 50 mg | PIU§ Basal, média (DP) MIRA 50 mg basal: 2,13 (1,85) SOLI 5 mg basal: 2,31 (2,16) DM (IC 95%) basal e 12 semanas MIRA: -2,02 (-2,27, -1,77) SOLI: -1,74 (-1,99, -1,49) Δ (SOLI) - (MIRA): +0,28 (-0,08, 0,64) | <0,05 <0,05 NS | Basal, média (DP): MIRA 50 mg basal: 11,8 (3,1) SOLI 5 mg basal: 11,6 (2,4) DM (IC 95%) basal e 12 semanas MIRA: -2,97 (-3,32, -2,63) SOLI: -3,10 (-3,45, -2,76) Δ (SOLI) - (MIRA): -0,13 (IC 95%: -0,62, 0,36) | <0,05 <0,05 NS | Basal, média (DP): MIRA 50 mg basal: 7,6 (4,9) SOLI 5 mg basal: 7,3 (4,4) DM basal e 12 semanas MIRA: -4,43 (-4,88, -3,98) SOLI: -4,67 (-5,12, -4,22) Δ (SOLI) - (MIRA): -0,24 (IC 95%: -0,88, 0,40) | <0,05 <0,05 NS |

CONTINUA

CONCLUSÃO

| Autor, ano | Grupos | EIU em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Número médio de micções em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Episódios de urgência em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p |
|---|-------------------------|--|---------|---|---------|--|---------|
| Sand <i>et al.</i> , 2013(94) (Mulheres: análise combinada de ECR/ resumo) | MIRA 50 mg | PIU§ Basal (EP): 2,83 (0,10) DM (IC 95%): -1,50 (-1,65, -1,35) | <0,05 | Basal (EP): 11,60 (0,12) DM (IC 95%): -1,93 (-2,09, -1,77) | <0,05 | PIU§ Basal (EP): 2,46 (0,09) DM (IC 95%): -1,35 (-1,49, -1,22) | <0,05 |
| | MIRA 100 mg | PIU§ Basal (EP): 2,94 (0,12) DM (IC 95%): -1,50 (-1,68, -1,32) | <0,05 | Basal (EP): 11,56 (0,10) DM (IC 95%): -1,79 (-1,99, -1,59) | <0,05 | PIU§ Basal (EP): 2,64 (0,11) DM (IC 95%): -1,34 (-1,50, -1,18) | <0,05 |
| | Placebo | PIU§ Basal (EP): 2,86 (0,10) DM (IC 95%): -1,03 (-1,17, -0,89) | <0,05 | Basal (EP): 11,54 (0,10) DM (IC 95%): -1,31 (-1,47, -1,15) | <0,05 | PIU§ Basal (EP): 2,49 (0,09) DM (IC 95%): -0,89 (-1,02, -0,76) | <0,05 |
| | MIRA 50 mg vs, Placebo | PIU§Δ (MIRA 50) - (Placebo): -0,47 (IC 95%: -0,67, -0,26) | <0,05 | (MIRA 50) - (Placebo): -0,62 (IC 95%: -0,85, -0,39) | <0,05 | PIU§Δ (MIRA 50) - (Placebo): -0,46 (IC 95%: -0,65, -0,28) | <0,05 |
| | MIRA 100 mg vs, Placebo | PIU§ Δ (MIRA 100) - (Placebo): -0,47 (IC 95%: -0,70, -0,23) | <0,05 | Δ (MIRA 100) - (Placebo): -0,48 (IC 95%: -0,74, -0,22) | <0,05 | PIU§ Δ (MIRA 100) - (Placebo): -0,45 (IC 95%: -0,67, -0,24) | <0,05 |

Fonte: autoria própria.

MIRA: mirabegrona; TOL: tolterodina; SOLI: solifenacina; ECR: ensaio clínico randomizado; BH: bexiga hiperativa; IU: incontinência urinária; IUU: incontinência urinária de urgência; EIU: episódios de incontinência urinária; PIU§: população com incontinência: participantes que apresentaram mais de 1 EIU na linha de base; NA: não se aplica; NR: não reportado; DM: diferença de médias; Δ: diferença; DP: desvio padrão; EP: erro padrão; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; I2: métrica para medir a heterogeneidade estatística dos estudos; NS: não significativo; NT: não testado.

Tabela 16 – Desfechos de segurança dos estudos que realizaram análises exploratórias do Mirabegrona *versus* Placebo ou Tolterodina estratificadas por sexo

| Eventos adversos n (%) | Tubaro <i>et al.</i> , 2017 (Homens: análise combinada de ECR) | | | | | | Sand <i>et al.</i> , 2013 (Mulheres: análise combinada de ECR/ resumo) | | | | |
|-------------------------------|---|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------|---------------------------|---|-------------|------------|------------|---------|
| | MIRA 50 mg* | Placebo | MIRA 50mg | TOL 4 mg | MIRA 50mg | SOLI 5mg | Valor p | MIRA 100 mg | MIRA 50 mg | Placebo | Valor p |
| EAET | n/N (%): 181/393 (46,1) | n/N (%): 171/378 (45,2) | n/N (%): 126/210 (60,0) | n/N (%): 132/212 (62,3) | n/N (%): 55/224 (24,5) | n/N (%): 59/225 (26,2) | NR | 303 (44,9) | 466 (47,5) | 487 (48,6) | NR |
| EAET Sérios | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | 19 (2,8) | 17 (1,7) | 19 (1,9) | NR |
| Hipertensão | 43 (10,9) | 35 (9,3) | 26 (12,4) | 25 (11,8) | 4 (0,4) | 4 (0,4) | NR | 34 (5,0) | 60 (6,1) | 70 (7,0) | NR |
| EAET- Cardiovasculares | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| Infecção do trato urinário | NR | NR | 4 (1,9) | 5 (2,4) | NR | NR | NR | 18 (2,7) | 37 (3,8) | 22 (2,2) | NR |
| Retenção urinária | 1 (0,3) | 1 (0,3) | 0 | 3 (1,4) | 1 (0,1) | 0 | NR | NR | NR | NR | NR |
| Desordens gastrointestinais | Dispepsia: 2 (0,5) | Dispepsia: 4 (1,1) | Dispepsia: 1 (0,5) | Dispepsia: 4 (1,9) | Dispepsia: 1 (0,1) | Dispepsia: 1 (0,1) | NR | NR | NR | NR | NR |
| Boca seca | 6 (1,5) | 9 (2,4) | 7 (3,3) | 17 (8,0) | 8 (3,5) | 15 (6,7) | NR | NR | NR | NR | NR |
| Constipação | 8 (2,0) | 6 (1,6) | 6 (2,9) | 4 (1,9) | 4 (1,8) | 6 (2,7) | NR | NR | NR | NR | NR |
| Visão turva | 1 (0,3) | 0 | 3 (1,4) | 1 (0,5) | 2 (0,2) | 0 | NR | NR | NR | NR | NR |
| Dor de cabeça | 10 (2,5) | 5 (1,3) | 5 (2,4) | 7 (3,3) | 7 (3,1) | 3 (1,3) | NR | 17 (2,5) | 34 (3,5) | 37 (3,7) | NR |
| Reações de Hipersensibilidade | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| Descontinuação devido a EAET | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | 25 (3,7) | 36 (3,7) | 31 (3,1) | NR |

Fonte: autoria própria.

*Valores referentes à estudos diferentes incluídos na análise combinada; MIRA: Mirabegrona; TOL: tolterodina; SOLI: solifenacina; ECR: ensaio clínico randomizado; n/N (%): número de eventos/ número da população total analisada (porcentagem); EAET: eventos adversos emergentes do tratamento; NR: não reportado.

Mirabegrona e Solifenacina monoterapia ou em combinação *versus* Placebo, Mirabegrona ou Solifenacina

Quadro 5 – Características dos estudos que realizaram compararam Mirabegrona e Solifenacina monoterapia ou em combinação *versus* Placebo, Mirabegrona ou Solifenacina

| Autor | Desenho do estudo | Objetivo | População | Número de estudos ou participantes incluídos | Detalhes da Intervenção | Detalhes do Controle | Risco de Viés |
|---|---|--|---|---|--|--|--|
| Herschorn <i>et al.</i> , 2017; Robinson <i>et al.</i> , 2017 | ECR, multinacional, multicêntrico, duplo-cego, grupo-paralelo, Placebo-controlado e ativo-controlado, fase III (NCT01972841) SYNERGY Study | Avaliar a eficácia e segurança do SOLI combinado com MIRA comparado com monoterapia na população com BH geral com IU | Diagnóstico de BH molhada (sintomas de urgência, frequência urinária e IU); FMM ≥ 8 vezes em 24h; EPU ≥ 1; episódios de IU ≥ 3 em 7 dias; | Total: 3527 foram randomizados e 3308 foram analisados PR/ PTA SOLI 5 mg + MIRA 50mg: 883/848 SOLI 5 mg + MIRA 25mg: 885/853 MIRA 50mg: 437/422 MIRA 25 mg: 441/423 SOL 5 mg: 434/423 Placebo: 447/429 | SOLI 5 mg + MIRA 50mg SOLI 5 mg + MIRA 25mg | MIRA 50mg MIRA 25mg SOLI 5 mg Placebo | Alto risco de viés Não foi descrito o método de randomização e sigilo de alocação; não houve cegamento dos avaliadores dos desfechos; desequilíbrio na quantidade de pacientes ou razões para perdas entre os grupos de intervenção, A análise não foi por intenção de tratar (ie, Não foi analisado todos os pacientes que foram randomizados), Não demonstrou todos os dados de todos os desfechos, |
| Gratzke <i>et al.</i> , 2017 (resumo) | Resumo de congresso/ ECR, duplo cego, grupo-paralelo | Analisar a eficácia e segurança a longo prazo da combinação MIRA + SOLI versus monoterapia de MIRA e SOLI | Adultos com sintomas de BH por ≥ 3 meses e ≥ 3 EIU | MIRA + SOLI: 1210 MIRA: 306 SOLI: 303 | MIRA 50 mg + SOLI 5 mg | MIRA 50 mg SOLI 5 mg | Alto risco de viés Resumo de congresso não contém todas as informações relevantes para julgamento; características basais não foram fornecidas |

CONTINUA

CONCLUSÃO

| Autor | Desenho do estudo | Objetivo | População | Número de estudos ou participantes incluídos | Detalhes da Intervenção | Detalhes do Controle | Risco de Viés |
|---|--|---|---|--|---|-----------------------------|---|
| Drake <i>et al.</i> , 2016; MacDiarmid <i>et al.</i> , 2016 | ECR, multicêntrico, duplo-cego, grupo-paralelo, fase IIIb, NCT01908829 BESIDE | Avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade da combinação SOLI 5 mg e MIRA 50 mg versus SOLI 5 e 10 mg em pacientes com BH que permaneceram incontinentes após 4 semanas de uso de SOLI 5 mg | Pacientes com BH (sintomas ≥ 3 meses com ≥ 2 EIU) que permaneceram incontinentes (≥ 1 episódio) após 4 semanas de uso de SOLI 5 mg | SOLI + MIRA: 727 randomizados e 707 analisados PR/PTA SOLI 5 mg: 728/705 SOLI 10mg: 719/648 | SOLI 5 mg + MIRA (25mg após 4 semanas aumentou para 50 mg) (SOLI + MIRA) | SOLI 5 mg SOLI 10 mg | Risco de viés incerto, Não houve cegamento dos avaliadores dos desfechos, A análise não foi por intenção de tratar (ie, Não foi analisado todos os pacientes que foram randomizados), |
| Batista <i>et al.</i> 2015 | ECR, estudo aberto, duplo-cego, fase IIIb, estudo de não inferioridade BEYOND | Comparar a eficácia e segurança do MIRA 50 mg e SOLI 5 mg em pacientes não satisfeitos com tratamento com antimuscarínicos devido à falta de eficácia | Adultos com sintomas de BH por ≥ 3 meses que demonstraram insatisfação com a eficácia do último antimuscarínicos utilizados (exceto SOLI) por meio do questionário de Satisfação de tratamento de Likert | Total: 1887 randomizados PR/ PTA/ PIU: MIRA: 943/ 865/ 405 SOLI: 944/ 854/ 413 | MIRA 50 mg | SOLI 5 mg | Risco de viés incerto A análise não foi por intenção de tratar (ie,, não foi analisado todos os pacientes que foram randomizados), |

Fonte: autoria própria.

MIRA: mirabegrona; SOLI: solifenacina; ECR: ensaio clínico randomizado; BH: bexiga hiperativa; FMM: frequência média de micção; EPU: episódio de urgência; IU: incontinência urinária; IUU: incontinência urinária de urgência; PR: população que foi inicialmente randomizada; PTA: população total analisada; PIU: população com incontinência urinária.

Tabela 17 – Características dos participantes dos estudos que realizaram compararam Mirabegrona e Solifenacina monoterapia ou em combinação versus Placebo, Mirabegrona ou Solifenacina

| Autor, ano | Intervenção, PTA (n) | Controle, PTA (n) | Idade Intervenção Média (DP): | Idade Controle Média (DP): | n (%) sexo masculino Intervenção | n (%) sexo masculino Controle | Variáveis clínicas e bioquímicas relevantes Intervenção | Variáveis clínicas e bioquímicas relevantes Controle | Período de estudo |
|---|-----------------------------|-------------------|-------------------------------|----------------------------|----------------------------------|-------------------------------|--|--|---|
| Herschorn <i>et al.</i> , 2017; Robinson <i>et al.</i> , 2017 | SOLI 5 mg + MIRA 50mg (883) | MIRA 50mg (437) | 57,1 (13,9) | 56,7 (13,3) | 656 (76,9) | 323 (76,5) | População BH IUU, n (%) 561 (65,8) EIU/24h, média (DP) 3,16 (3,08) Micções/24h, média (DP) 10,74 (2,36) | População BH IUU, n (%) 268 (63,5) EIU/24h, média (DP) 3,18 (3,47) Micções/24h, média (DP) 11,19 (3,27) | 18 semanas: período inicial de 4 semanas de placebo uni-cego, 12 semanas de tratamento duplo cego e uma fase final de 2 semanas de placebo uni-cego |
| | | MIRA 25mg (441) | | 56,9 (13,6) | | | | 327 (77,3) | |
| | SOLI 5 mg +MIRA 25mg (885) | SOLI 5 mg (434) | 57,6 (13,4) | 58,2 (12,8) | 651 (76,8) | 331 (78,3) | População BH IUU, n (%) 567 (66,9) EIU/24h, média (DP) 3,22 (3,17) Micções/24h, média (DP) 10,73 (2,88) | População BH IUU, n (%) 275 (65,0) EIU/24h, média (DP) 3,58 (3,51) Micções/24h, média (DP) 10,76 (2,47) | |
| | | Placebo (447) | | 57,9 (13,0) | | | | 327 (76,2) | |

CONTINUA

CONCLUSÃO

| Autor, ano | Intervenção, PTA (n) | Controle, PTA (n) | Idade Intervenção Média (DP): | Idade Controle Média (DP): | n (%) sexo masculino Intervenção | n (%) sexo masculino Controle | Variáveis clínicas e bioquímicas relevantes Intervenção | Variáveis clínicas e bioquímicas relevantes Controle | Período de estudo |
|---|----------------------|-------------------|-------------------------------|----------------------------|----------------------------------|-------------------------------|---|--|---|
| Gratzke <i>et al.</i> , 2017 (resumo) | MIRA + SOLI (1210) | MIRA (306) | NR | NR | NR | NR | NR | NR | 14 semanas: 2 semanas de período de eliminação e 12 meses de tratamento |
| | | SOLI (303) | | NR | | NR | | | |
| Drake <i>et al.</i> , 2016; MacDiarmid <i>et al.</i> , 2016 BESIDE | SOLI + MIRA (707) | SOLI 5 mg (705) | 58,0 (13,2) | 56,9 (13,4) | 119 (16,8) | 121 (17,2) | Disponível na planilha dos desfechos de eficácia | | 18 semanas: 2 semanas de período de eliminação, 4 semanas de SOLI cego, 12 semanas de tratamento duplo cego e 2 semanas de placebo cego |
| | | SOLI 5 mg (698) | | 57,3 (13,2) | | 113 (16,2) | | | |
| Batista <i>et al.</i> 2015 BEYOND | MIRA 50mg (936) | SOLI 5 mg (934) | 56,7 (14,3) | 57,4 (13,6) | 224 (23,9) | 225 (24,1) | População BH IUU, n (%) 383 (40,9) | População BH IUU, n (%) 387 (41,4) | 14 semanas: 2 semanas de período de eliminação e 12 semanas de tratamento |

Fonte: autoria própria.

MIRA: mirabegrona; SOLI: solifenacina; BH: bexiga hiperativa; PTA: população total analisada; EIU: episódio de incontinência urinária; IUU: incontinência urinária de urgência; NR: não reportado; DP: desvio padrão.

Tabela 18 – Desfecho de eficácia dos estudos que compararam Mirabegrona e Solifenacina monoterapia ou em combinação *versus* Placebo, Mirabegrona ou Solifenacina

| Autor, ano | Grupos | EIU em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Número médio de micções em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Episódios de urgência em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Episódios de IUU em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p |
|---|--------------------------------------|---|---|---|---|--|---------|---|---------|
| Herschorn <i>et al.</i> , 2017; Robinson <i>et al.</i> , 2017 SYNERGY Study | MIRA 50 mg | DM basal e 18 semanas: -1,76 | NR | DM basal e 18 semanas: -2,03 | NR | NR | NR | NR | NR |
| | MIRA 25mg | DM basal e 18 semanas: -1,70 | NR | DM basal e 18 semanas: -2,00 | NR | NR | NR | NR | NR |
| | SOLI 5 mg | DM basal e 18 semanas: -1,79 | NR | DM basal e 18 semanas: -2,20 | NR | NR | NR | NR | NR |
| | Placebo | DM basal e 18 semanas: -1,34 | NR | DM basal e 18 semanas: -1,64 | NR | NR | NR | NR | NR |
| | SOLI 5 mg + MIRA 25mg | DM basal e 18 semanas: -2,04 | NR | DM basal e 18 semanas: -2,49 | NR | NR | NR | NR | NR |
| | SOLI 5 mg + MIRA 50mg | DM basal e 18 semanas: -1,98 | NR | DM basal e 18 semanas: -2,59 | NR | NR | NR | NR | NR |
| | SOLI 5 mg + MIRA 25mg vs, MIRA 25 mg | <p>Δ (SOLI 5 mg + MIRA 25mg) - (MIRA 25 mg): -0,34 (IC 95%: -0,58, -0,10)</p> <p>Pacientes haviam utilizado previamente medicamentos para BH Sim: Δ -0,33 (IC 95%: -0,68, 0,02) Não: Δ -0,35 (IC 95%: -0,68, -0,02)</p> | <p>0,001</p> <p>>0,05 <0,05</p> | <p>Δ (SOLI 5 mg + MIRA 25mg) - (MIRA 25 mg): -0,48 (IC 95%: -0,76, -0,21)</p> <p>Pacientes haviam utilizado previamente medicamentos para BH Sim: Δ -0,75 (IC 95%: -1,15, -0,34) Não: Δ -0,25 (IC 95%: -0,63, 0,13)</p> | <p>0,001</p> <p><0,05 >0,05</p> | NR | NR | NR | NR |

CONTINUA

CONTINUAÇÃO

| Autor, ano | Grupos | EIU em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Número médio de micções em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Episódios de urgência em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Episódios de IUU em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p |
|---|--------------------------------------|--|---------|---|---------|--|---------|---|---------|
| Herschorn <i>et al.</i> , 2017; Robinson <i>et al.</i> , 2017 SYNERGY Study | SOLI 5 mg + MIRA 25mg vs, SOLI 5 mg | <p>Δ (SOLI 5 mg + MIRA 25mg) - (SOLI 5 mg): -0,25 (IC 95%: -0,49, -0,01)</p> <p>Pacientes haviam utilizado previamente medicamentos para BH Sim: Δ -0,54 (IC 95%: -0,89, -0,19) Não: Δ 0,01 (IC 95% -0,32, 0,34)</p> | 0,072 | <p>Δ (SOLI 5 mg + MIRA 25mg) - (SOLI 5 mg): -0,29 (IC 95%: -0,57, -0,01)</p> <p>Pacientes haviam utilizado previamente medicamentos para BH Sim: -0,40 (IC 95%: -0,81, 0,00) Não: Δ -0,19 (IC 95%: -0,57, 0,19)</p> | 0,040 | NR | NR | NR | NR |
| | SOLI 5 mg + MIRA 50mg vs, MIRA 50 mg | <p>Δ (SOLI 5 mg + MIRA 50mg) - (MIRA 50mg) -0,23 (IC 95%: -0,47, 0,01)</p> <p>Pacientes haviam utilizado previamente medicamentos para BH Sim: Δ -0,37 (IC 95%: -0,72, -0,01) Não: Δ -0,11 (IC 95%: -0,44, 0,22)</p> | 0,052 | <p>Δ (SOLI 5 mg + MIRA 50mg) - (MIRA 50mg) -0,56 (IC 95%: -0,84, -0,28)</p> <p>Pacientes haviam utilizado previamente medicamentos para BH Sim: Δ -0,83 (IC 95%: -1,24, -0,42) Não: Δ -0,32 (IC 95%: -0,70, 0,06)</p> | <0,001 | NR | NR | NR | NR |
| | SOLI 5 mg + MIRA 50mg vs, SOLI 5 mg | <p>Δ (SOLI 5 mg + MIRA 50mg) - (SOLI 5 mg) -0,20 (IC 95%: -0,44, 0,04)</p> <p>Pacientes haviam utilizado previamente medicamentos para BH Sim: Δ -0,39 (IC 95%: -0,74, -0,04) Não: Δ -0,01 (IC 95%: -0,34, 0,32)</p> | 0,033 | <p>Δ (SOLI 5 mg + MIRA 50mg) - (SOLI 5 mg) -0,39 (IC 95%: -0,67, -0,11)</p> <p>Pacientes haviam utilizado previamente medicamentos para BH Sim: Δ -0,57 (IC 95%: -0,97, -0,17) Não: Δ -0,24 (IC 95%: -0,62, 0,14)</p> | 0,006 | NR | NR | NR | NR |

CONTINUA

CONTINUAÇÃO

| Autor, ano | Grupos | EIU em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Número médio de micções em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Episódios de urgência em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Episódios de IUU em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p |
|--|---------------------------------------|---|---------|---|---------|--|---------|---|---------|
| Herschorn <i>et al.</i> , 2017; Robinson <i>et al.</i> , 2017 SYNERGY Study | SOLI 5 mg +MIRA 25 MG vs, Placebo | Δ (SOLI 5 mg + MIRA 25 mg) - (Placebo): -0,70 | <0,05 | Δ (SOLI 5 mg + MIRA 25 mg) - (Placebo): - 0,85 | <0,05 | NR | NR | NR | NR |
| | SOLI 5 mg +MIRA 50 MG vs, Placebo | Δ (SOLI 5 mg + MIRA 50 mg) - (Placebo): - 0,65 | <0,05 | Δ (SOLI 5 mg + MIRA 50 mg) - (Placebo): - 0,95 | <0,05 | NR | NR | NR | NR |
| | MIRA 25 mg vs, Placebo | NR | <0,05 | Δ (MIRA 25 mg) - (Placebo): - 0,36 | <0,05 | NR | NR | NR | NR |
| | MIRA 50mg vs, Placebo | NR | NR | Δ (MIRA 50 mg) - (Placebo): - 0,39 | <0,05 | NR | NR | NR | NR |
| | SOLI 5 mg vs, Placebo | Δ (SOLI 5 mg) - (Placebo): - 0,45 | <0,05 | Δ (SOLI 5 mg) - (Placebo): - 0,56 | <0,05 | NR | NR | NR | NR |
| Gratzke <i>et al.</i> , 2017 (resumo) | MIRA 50 mg | DM (IC 95%) basal e 12 meses: -1,58 (-1,79, -1,37) | <0,05 | DM (IC 95%) basal e 12 meses: -2,10 (-2,36, -1,85) | <0,05 | NR | NR | NR | NR |
| | SOLI 5 mg | DM (IC 95%) basal e 12 meses: -1,90 (-2,12, -1,69) | <0,05 | DM (IC 95%) basal e 12 meses: -2,16 (-2,42, -1,91) | <0,05 | NR | NR | NR | NR |
| | MIRA 50 mg + SOLI 5 mg | DM (IC 95%) basal e 12 meses: -2,03 (-2,14, -1,93) | <0,05 | DM (IC 95%) basal e 12 meses: -2,58 (-2,71, -2,46) | <0,05 | NR | NR | NR | NR |
| | MIRA 50 mg + SOLI 5 mg vs, MIRA 50 mg | Δ (MIRA +SOLI) - (MIRA): - 0,45 (IC 95%: -0,69, -0,21) | <0,001 | Δ (MIRA +SOLI) - (MIRA): - 0,48 (IC 95%: -0,77, -0,20) | <0,001 | NR | NR | NR | NR |
| | MIRA 50 mg + SOLI 5 mg vs, SOLI 5 mg | Δ (MIRA +SOLI) - (SOLI): - 0,13 (IC 95%: -0,37, 0,11) | 0,002 | Δ (MIRA +SOLI) - (SOLI): - 0,42 (IC 95%: -0,71, -0,13) | 0,004 | NR | NR | NR | NR |

CONTINUA

CONCLUSÃO

| Autor, ano | Grupos | EIU em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Número médio de micções em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Episódios de urgência em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Episódios de IUU em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p |
|---|---------------------------|---|---------|---|-------------------------------|--|---------|--|---------|
| Drake <i>et al.</i> , 2016; MacDiarmid <i>et al.</i> , 2016 BESIDE | SOLI +MIRA | Basal, média (EP): 3,24 (0,11) DM: -1,80 | NR | Basal, média (EP): 9,13 (0,10) DM: -1,59 | NR | DM (EP): -2,95 (0,10) | NR | DM (EP): -1,82 (0,07) | NR |
| | SOLI 5 mg | Basal, média (EP): 3,15 (0,10) DM: -1,53 | NR | Basal, média (EP): 8,90 (0,10) DM: -1,14 | NR | DM (EP): -2,41 (0,10) | NR | DM (EP): -1,54 (0,07) | NR |
| | SOLI 10 mg | Basal, média (EP): 3,31 (0,12) DM: -1,67 | NR | Basal, média (EP): 8,97 (0,10) DM: -1,12 | NR | DM (EP): -2,54 (0,11) | NR | DM (EP): -1,63 (0,07) | NR |
| | SOLI +MIRA vs, SOLI 5 mg | Δ (SOLI +MIRA) - (SOLI 5 mg): -0,26 (IC 95%: -0,47, -0,05) | 0,001 | Δ (SOLI +MIRA) - (SOLI 5 mg): -0,45 (IC 95%: -0,67, -0,22) | <0,001 | Δ (SOLI +MIRA) - (SOLI 5 mg): -0,54 (0,15) (IC 95%: -0,83, -0,25) | <0,001 | Δ (SOLI +MIRA) - (SOLI 5 mg): -0,27 (0,10) (IC 95%: -0,47, -0,07) | 0,003 |
| | SOLI +MIRA vs, SOLI 10 mg | Δ (SOLI +MIRA) - (SOLI 10 mg): -0,13 (IC 95%: -0,34, 0,08) | 0,008 | Δ (SOLI +MIRA) - (SOLI 10 mg): -0,47 (IC 95%: -0,70, -0,25) | <0,001 | Δ (SOLI +MIRA) - (SOLI 5 mg): -0,40 (0,15) (IC 95%: -0,69, -0,11) | 0,007 | Δ (SOLI +MIRA) - (SOLI 10 mg): -0,19 (0,10) (IC 95%: -0,39, 0,01) | 0,014 |
| Batista <i>et al.</i> , 2015 BEYOND | MIRA 50mg | PIUŞ Basal, média (DP): 2,1 (2,3) DM: -1,40 | NR | Basal, média (DP): 11,6 (3,3) DM (EP): -2,95 (0,09) | NR | PIUŞ Basal, média (DP): 7,7 (4,8) DM: -4,61 | NR | PIUŞ Basal, média (DP): 1,9 (2,0) DM: -1,47 | NR |
| | SOLI 5 mg | PIUŞ Basal, média (DP): 2,1 (2,1) DM: -1,60 | NR | Basal, média (DP): 11,4 (2,9) DM (EP): -3,13 (0,09) | NR | PIUŞ Basal, média (DP): 7,8 (4,5) DM: -4,84 | NR | PIUŞ Basal, média (DP): 2,0 (1,9) DM: -1,53 | NR |
| | MIRA 50mg vs, SOLI 5 mg | NR | | Δ (MIRA) - (SOLI): -0,18 (IC 95%: -0,42, 0,06) | *Não inferior não demonstrada | NR | | NR | |

Fonte: autoria própria.

MIRA: mirabegrona; TOL: tolterodina; SOLI: solifenacina; *A não-inferioridade do MIRA não foi demonstrada uma vez que o limite inferior não foi > -0,20; ECR: ensaio clínico randomizado; BH: bexiga hiperativa; IU: incontinência urinária; IUU: incontinência urinária de urgência; PIUŞ: população com incontinência: participantes que apresentaram mais de 1 EIU na linha de base; OR: Odds ratio ou razão de chances; DM: diferença de médias; Δ : diferença; DP: desvio padrão; EP: erro padrão; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; I2: métrica para medir a heterogeneidade estatística dos estudos; NR: não reportado.

Tabela 19 – Desfechos de eficácia secundários ou relatados pelos pacientes dos estudos que compararam Mirabegrona e Solifenacina monoterapia ou em combinação *versus* Placebo, Mirabegrona ou Solifenacina

| Autor, ano | Grupos | Probabilidades de redução de desfechos miccionais | Valor p | Desfechos secundários miccionais | Valor p | Desfechos reportados pelos pacientes | Valor p |
|---|--------------------------|---|---------|--|---------|--|--|
| Herschorn <i>et al.</i> , 2017; Robinson <i>et al.</i> , 2017 SYNERGY Study | MIRA 50 mg | NA | NA | Volume urinado/micção (ml) DM basal e 18 semanas: 21,99 | | OAB-q Symptom Bother DM linha de base e 18 semanas: -26,1 QVRS total DM linha de base e 18 semanas: 21 | <0,001 vs, Placebo <0,001 vs, Placebo |
| | MIRA 25mg | NA | NA | Volume urinado/micção (ml) DM basal e 18 semanas:13,32 | | OAB-q Symptom Bother DM linha de base e 18 semanas: -23,9 QVRS total DM linha de base e 18 semanas: 18,9 | 0,001 vs, Placebo =0,004 vs, placebo |
| | SOLI 5 mg | NA | NA | Volume urinado/micção (ml) DM basal e 18 semanas: 30,99 | | OAB-q Symptom Bother DM linha de base e 18 semanas: -26,4 QVRS total DM linha de base e 18 semanas: 20,2 | <0,001 vs, Placebo <0,001 vs, placebo |
| | Placebo | NA | NA | Volume urinado/micção (ml) DM basal e 18 semanas: 8,44 | | OAB-q Symptom Bother DM linha de base e 18 semanas: -19,5 QVRS total DM linha de base e 18 semanas: 15,4 | NR |
| | SOLI 5 mg + MIRA 25mg | NA | NA | Volume urinado/micção (ml) DM basal e 18 semanas: 34,84 | | OAB-q Symptom Bother DM linha de base e 18 semanas: -31,1 QVRS total DM linha de base e 18 semanas: 24 | <0,001 vs, Placebo;<0,001 vs, Monoterapias <0,001 vs, Placebo;<0,001 vs, Monoterapias |

CONTINUA

CONTINUAÇÃO

| Autor, ano | Grupos | Probabilidades de redução de desfechos miccionais | Valor p | Desfechos secundários miccionais | Valor p | Desfechos reportados pelos pacientes | Valor p |
|---|--------------------------------------|--|-----------------|---|---------|--|---|
| | SOLI 5 mg + MIRA 50mg | NA | NA | Volume urinado/micção (ml) DM basal e 18 semanas: 39,73 | | OAB-q Symptom Bother DM linha de base e 18 semanas: -32,2 QVRS total DM linha de base e 18 semanas: 24,3 | <0,001 vs, Placebo; <0,001 vs, Monoterapias <0,001 vs, Placebo; <0,001 vs, Monoterapias (exceto vs, MIRA 50mg o p:0,002) |
| Herschorn <i>et al.</i> , 2017; Robinson <i>et al.</i> , 2017 SYNERGY Study | SOLI 5 mg + MIRA 25mg vs, MIRA 25 mg | Pacientes com a) zero episódios de IU e b) normalização da frequência miccional no fim do estudo a)OR:1,50 (IC95%: 1,16, 1,93) b) OR:1,47 (IC95%: 1,13, 1,90) | 0,002 0,004 | Volume urinado/micção (ml) DM basal e 18 semanas: 21,52 (IC 95%: 15,35, 27,68) | < 0,001 | NR | NR |
| | SOLI 5 mg + MIRA 25mg vs, SOLI 5 mg | Pacientes com a) zero episódios de IU e b) normalização da frequência miccional no fim do estudo a) OR:1,31 (IC95%: 1,02, 1,69) b) OR:1,30 (IC95%: 1,01, 1,67) | 0,035 0,044 | Volume urinado/micção (ml) DM basal e 18 semanas: 3,85 (IC 95%: -2,29,10,0) | 0,219 | NR | NR |
| | SOLI 5 mg + MIRA 50mg vs, MIRA 50 mg | Pacientes com a) zero episódios de IU e b) normalização da frequência miccional no fim do estudo a) OR:1,34 (IC95%: 1,04, 1,73) b) OR:1,60 (IC95%: 1,23, 2,08) | 0,023 <0,001 | Volume urinado/micção (ml) DM basal e 18 semanas: 17,74 (IC 95%:11,58, 23,90) | < 0,001 | NR | NR |

CONTINUA

CONTINUAÇÃO

| Autor, ano | Grupos | Probabilidades de redução de desfechos miccionais | Valor p | Desfechos secundários miccionais | Valor p | Desfechos reportados pelos pacientes | Valor p |
|---|-------------------------------------|--|-----------------|--|---------|--------------------------------------|---------|
| Herschorn <i>et al.</i> , 2017; Robinson <i>et al.</i> , 2017 SYNERGY Study | SOLI 5 mg + MIRA 50mg vs, SOLI 5 mg | Pacientes com a) zero episódios de IU e b) normalização da frequência miccional no fim do estudo a) OR:1,40 (IC95%: 1,09, 1,81) b) OR:1,43 (IC95%: 1,11, 1,84) | 0,009 0,006 | Volume urinado/micção (ml) DM basal e 18 semanas: 8,75 (IC 95%: 2,61,14,89) | 0,005 | NR | NR |
| | SOLI 5 mg +MIRA 25 MG vs, Placebo | Pacientes com zero episódios de IU no fim do estudo OR: 1,75 (IC95%: 1,36, 2,26) | <0,001 | NR | <0,05 | NR | NR |
| | SOLI 5 mg +MIRA 50 MG vs, Placebo | Pacientes com zero episódios de IU no fim do estudo OR: 1,87 (IC95%: (1,45, 2,42) | <0,001 | Δ (SOLI 5 mg + MIRA 50 mg) - (Placebo): 31,29 ml | <0,001 | NR | NR |
| | MIRA 25 mg vs, Placebo | Pacientes com a) zero episódios de IU e b) normalização da frequência miccional no fim do estudo a) OR: 1,17 (IC95%: 0,87, 1,57) b) OR: 1,66 (IC95%: 1,22, 2,25) | 0,300 0,001 | Δ (MIRA 25 mg) - (Placebo): 4,88 ml | 0,178 | NR | NR |
| | MIRA 50mg vs, Placebo | Pacientes com a) zero episódios de IU e b) normalização da frequência miccional no fim do estudo a)OR: 1,40 (IC95%: 1,04, 1,87) b) OR: 1,67 (IC95%: 1,23, 2,27) | 0,027 0,001 | NR | <0,05 | NR | NR |
| | SOLI 5 mg vs, Placebo | Pacientes com a) zero episódios de IU e b) normalização da frequência miccional no fim do estudo a)OR: 1,34 (IC95%: 0,99, 1,79) b) OR: 1,87 (IC95%: 1,38, 2,54) | 0,055 <0,001 | NR | <0,05 | NR | NR |

CONTINUA

CONTINUAÇÃO

| Autor, ano | Grupos | Probabilidades de redução de desfechos miccionais | Valor p | Desfechos secundários miccionais | Valor p | Desfechos reportados pelos pacientes | Valor p |
|---------------------------------------|---------------------------------------|---|---------|--|---------|--|----------------------|
| Gratzke <i>et al.</i> , 2017 (resumo) | MIRA 50 mg | NR | NR | Volume urinado/micção (ml) DM (IC 95%) basal e 12 meses: 21,83 (15,70, 27,96) | <0,05 | OAB-q Symptom Bother DM (IC 95%) basal e 12 meses: -21,96 (-24,20, -19,72) TS-VAS DM (IC 95%) basal e 12 meses: 2,19 (1,95, 2,43) | <0,05 <0,05 |
| | SOLI 5 mg | NR | NR | Volume urinado/micção (ml) DM (IC 95%) basal e 12 meses: 24,90 (18,82, 30,97) | <0,05 | OAB-q Symptom Bother DM (IC 95%) basal e 12 meses: -24,91 (-27,12, -22,69) TS-VAS DM (IC 95%) basal e 12 meses: 2,15 (1,91, 2,38) | <0,05 <0,05 |
| | MIRA 50 mg + SOLI 5 mg | NR | NR | Volume urinado/micção (ml) DM (IC 95%) basal e 12 meses: 37,67 (34,62, 40,72) | <0,05 | OAB-q Symptom Bother DM (IC 95%) basal e 12 meses: -29,51 (-30,62, -28,40) TS-VAS DM (IC 95%) basal e 12 meses: 2,73 (2,62, 2,85) | <0,05 <0,05 |
| | MIRA 50 mg + SOLI 5 mg vs, MIRA 50 mg | NR | NR | Volume urinado/micção (ml) Δ (MIRA +SOLI) - (MIRA): 15,84 (IC 95%: 8,99, 22,69) | <0,001 | OAB-q Symptom Bother Δ (MIRA +SOLI) - (MIRA): -7,55 (IC 95%: -10,05, -5,05) TS-VAS Δ (MIRA +SOLI) - (MIRA): 0,55 (IC 95%: 0,28, 0,82) | <0,001 <0,001 |
| | MIRA 50 mg + SOLI 5 mg vs, SOLI 5 mg | NR | NR | Volume urinado/micção (ml) Δ (MIRA +SOLI) - (MIRA): 12,77 (IC 95%: 5,98, 19,57) | <0,001 | OAB-q Symptom Bother Δ (MIRA +SOLI) - (MIRA): -4,60 (IC 95%: -7,09, -2,12) TS-VAS Δ (MIRA +SOLI) - (MIRA): 0,59 (IC 95%: 0,32, 0,86) | <0,001 <0,001 |

CONTINUA

CONTINUAÇÃO

| Autor, ano | Grupos | Probabilidades de redução de desfechos miccionais | Valor p | Desfechos secundários miccionais | Valor p | Desfechos reportados pelos pacientes | Valor p |
|---|------------|---|---------|---|---------|---|---------|
| Drake <i>al.</i> , 2016; MacDiarmid <i>et al.</i> , 2016 BESIDE | SOLI +MIRA | Respondentes para zero incontinência No fim do estudo, n/N (%): 325/706 (46,0%) | | DM (EP): Volume urinado/micção (ml): 28,05 (1,97) Episódios de noctúria: -0,43 (0,03) | | DM (EP): EPPCB DM (DP): -1,5 (0,0) QVRS total Basal: 58,83 (0,85) DM (DP): 20,78 OAB-q Symptom Bother Basal: 53,51 (0,76) DM (DP): -26,89 | NR |
| | SOLI 5 mg | Respondentes para zero IU No fim do estudo, n/N (%): 267/704 (37,9%) | NR | DM (EP): Volume urinado/micção (ml) 16,52 (1,97) Episódios de noctúria/24H -0,37 (0,03) | NR | DM (EP): EPPCB -1,2 (0,0) QVRS total Basal: 59,32 (0,89) DM (DP): 17,63 OAB-q Symptom Bother Basal: 51,85 (0,78) DM (DP): -21,93 | NR |
| | SOLI 10 mg | Respondentes para zero IU No fim do estudo, n/N (%): 280/697 (40,2%) | NR | DM (EP): Volume urinado/micção (ml) 20,30 (1,97) Episódios de noctúria/24H -0,41 (0,03) | NR | DM (EP): EPPCB -1,3 (0,0) QVRS total Basal: 60,14 (0,87) DM (DP): 17,40 OAB-q Symptom Bother Basal: 52,63 (0,78) DM (DP): -23,59 | NR |

CONTINUA

CONTINUAÇÃO

| Autor, ano | Grupos | Probabilidades de redução de desfechos miccionais | Valor p | Desfechos secundários miccionais | Valor p | Desfechos reportados pelos pacientes | Valor p | |
|--|---------------------------|---|---------|--|--|--|---------|----|
| Drake <i>et al.</i> , 2016; MacDiarmid <i>et al.</i> , 2016 BESIDE | SOLI +MIRA vs, SOLI 5 mg | Respondentes para zero IU OR: 1,47 (IC 95%: 1,17–1,84) | 0,001 | Média (DP) (IC 95%): | | Média (DP) (IC 95%): | | |
| | | 50% redução EIU e melhora ≥ 10 pontos no OAB- q Symptom Bother OR: 1,66 (IC 95%:1,33, 2,07) | <0,001 | Volume urinado/micção (ml) Δ (SOLI +MIRA) - (SOLI 5 mg): 11,52 (2,79) (IC 95%: 6,06–16,99) | < 0,001 | EPPCB Δ (SOLI +MIRA) - (SOLI 5 mg): –0,3 (0,1) (IC 95%: –0,4, –0,1) | < 0,001 | |
| | | 50% redução EIU e melhora ≥ 10 pontos na QVRS total OR: 1,59 (IC 95%:1,27, 2,00) | <0,001 | Episódios de noctúria/24H Δ (SOLI +MIRA) - (SOLI 5 mg): –0,06 (0,05) (IC 95%: –0,16, 0,03) | 0,174 | QVRS total Δ (SOLI +MIRA) - (SOLI 5 mg): 3,15 (IC 95%: 1,35, 4,95) | 0,001 | |
| | SOLI +MIRA vs, SOLI 10 mg | Respondentes para zero incontinência OR: 1,28 (IC 95%: 1,02–1,61) | 0,033 | Média (EP) (IC 95%): | | Média (EP) (IC 95%): | | |
| | | 50% redução EIU e melhora ≥ 10 pontos no OAB-Q Symptom Bother OR: 1,25 (IC 95%:1,00, 1,56) | 0,050 | Volume urinado/micção (ml) Δ (SOLI +MIRA) - (SOLI 10 mg): 7,75 (2,79) (IC 95%: 2,29, –13,21) | 0,005 | EPPCB Δ (SOLI +MIRA) - (SOLI 10 mg): –0,2 (0,1) (IC 95%: –0,3, –0,1) | 0,004 | |
| | | 50% redução EIU e melhora ≥ 10 pontos na QVRS total OR: 1,41 (IC 95%:1,13, 1,77) | 0,003 | Episódios de noctúria/24H Δ (SOLI +MIRA) - (SOLI 10 mg): –0,02 (0,05) (IC 95%: –0,11, 0,07) | 0,634 | QVRS total Δ (SOLI +MIRA) - (SOLI 10 mg): 3,38 (IC 95%: 1,58, 5,19) | <0,001 | |
| | MIRA 50mg | NR | NR | NR | OABSS- EIUU (escores de 0-5), média (DP) Basal: 3,65 (0,70) Fim do estudo: 2,68 (0,93) | 0,0004 vs, Basal | | |
| | | | | | OABSS- A) frequência diária (escores de 0-2) e B) frequência noturna (escores de 0-3), média (DP) Basal: A) 1,94 (0,67); B) 0,65 \pm 0,54 Fim do estudo: A) 0,61 (0,49); B)1,03 (0,81) | A) 0,0003 vs, Basal; B) <0,0001 vs, Basal | NR | NR |

CONTINUA

CONCLUSÃO

| Autor, ano | Grupos | Probabilidades de redução de desfechos miccionais | Valor p | Desfechos secundários miccionais | Valor p | Desfechos reportados pelos pacientes | Valor p |
|--|-------------------------|---|--------------------|---|---------|---|---|
| Batista <i>et al.</i> , 2015 BEYOND | MIRA 50mg | Normalização da micção (≥ 8 micções/24 h na linha de base e < 8 micções/24 h pos linha de base): 43,6% Redução de A) 50% e B) 100% de EIU/dia A) 85,1%; B) 67,3% | NR | PIU\$ Episódios de noctúria Basal, média (DP): 2,3 (1,4) DM: -1,40 DM: -0,95 | NR | EPPCB A) melhora ≥ 1 pontos; B) melhora ≥ 2 pontos Respondentes, n (%): A) 651 (71,9); B) 419 (46,2) QVRS total (Melhora ≥ 10 pontos) Respondentes, n (%): 612 (67,5) OAB-q Symptom Bother (Melhora ≥ 10 pontos) Respondentes, n (%): 690 (76,2) | NR |
| | SOLI 5 mg | Normalização da micção (≥ 8 micções/24 h na linha de base e < 8 micções/24 h pos linha de base): 47,2% Redução de A) 50% e B) 100% de EIU/dia A) 88,1%; B) 68,5% | NR | PIU\$ Episódios de noctúria Basal, média (DP): 2,3 (1,4) DM: -0,94 | NR | EPPCB A) melhora ≥ 1 pontos; B) melhora ≥ 2 pontos Respondentes, n (%): A) 672 (74,9); B) 458 (51,1) QVRS total (Melhora ≥ 10 pontos) Respondentes, n (%): 637 (71,0) OAB-q Symptom Bother (Melhora ≥ 10 pontos) Respondentes, n (%): 728 (81,2) | NR |
| | MIRA 50mg vs, SOLI 5 mg | Normalização da micção (≥ 8 micções/24 h na linha de base e < 8 micções/24 h pos linha de base): OR: 1,14 (IC 95%: 0,93, 1,39) Redução de A) 50% e B) 100% de EIU/dia A) OR: 1,25 (IC 95%: 0,82, 1,90) B) OR: 1,02 (IC 95%: 0,73, 1,42), | NS NS NS | PIU\$ Episódios de noctúria NR | NR | EPPCB A) melhora ≥ 1 pontos; B) melhora ≥ 2 pontos A) OR: 1,18 (IC 95%: 0,94, 1,49); B) OR: 1,21 (IC 95%: 0,99, 1,50) QVRS total (Melhora ≥ 10 pontos) OR: 1,26 (IC 95%: 1,01, 1,57) OAB-q Symptom Bother (Melhora ≥ 10 pontos) OR: 1,37 (IC 95%: 1,07, 1,75) | A) 0,15 B) 0,069 0,045 0,011 |

Fonte: autoria própria.

MIRA: mirabegrona; TOL: tolterodina; SOLI: solifenacina; ECR: ensaio clínico randomizado; BH: bexiga hiperativa; IU: incontinência urinária; EIU: episódios de incontinência urinária; EIUU: episódios de incontinência urinária de urgência; EPPCB: escores da Percepção do paciente da condição da bexiga; OAB-q: questionário de bexiga hiperativa, do inglês overactive bladder questionnaire; OAB-Symptom Bother: escala de satisfação do tratamento de BH, sendo considerado respondente se atingido ≥ 90 de 100; OABSS: escores de sintomas de bexiga hiperativa, do inglês overactive bladder symptoms score; KHQ King's Health Questionnaire; QVRS: qualidade de vida relacionada a saúde; TS-VAS: escala visual analógica da satisfação do tratamento, do inglês treatment satisfaction-visual analog scale score; £NA foram coletados desfechos que não foram incluídos em revisões sistemáticas; PIU\$: população com incontinência: participantes que apresentaram mais de 1 EIU na linha de base; NA: não se aplica; OR: Odds ratio ou razão de chances; DM: diferença de médias; Δ : diferença; DP: desvio padrão; EP: erro padrão; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; I2: métrica para medir a heterogeneidade estatística dos estudos; NR: não reportado; NS: não significativo; NT: não testado.

Tabela 20 – Desfechos de segurança dos estudos que envolveram a comparação com a combinação de Mirabegrona e Solifenacina

| Eventos adversos n (%) | Herschorn <i>et al.</i> , 2017; Robinson <i>et al.</i> , 2017 (SYNERGY Study) | | | | | | | Gratzke <i>et al.</i> , 2017 | | | | Drake <i>et al.</i> , 2016; MacDiarmid <i>et al.</i> , 2016 (BESIDE) | | | |
|---|--|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---|------------------------------|------------|------------------------|---------|--|-----------------|-----------------|---------|
| | Placebo | MIRA 25 mg | MIRA 50mg | SOLI 5mg | SOLI 5mg + MIRA 25 mg | SOLI 5mg + MIRA 50mg | Valor p | (Resumo) | SOLI 5mg | MIRA 50 mg + SOLI 5 mg | Valor p | SOLI + MIRA | SOLI 5mg | SOLI10 mg | Valor p |
| EAET | 145 (33,8) | 135 (31,9) | 147 (34,8) | 149 (35,2) | 345 (40,4) | 314 (37,0) | NR | 126 (41,3) | 134 (44,2) | 596 (49,4) | NR | 260 (35,9) | 241 (33,1) | 283 (39,4) | NR |
| EAET Sérios | 8 (1,9) | 6 (1,4) | 5 (1,2) | 3 (0,7) | 3 (0,7) | 19 (2,2) | NR | 8 (2,6) | 8 (2,6) | 51 (4,2) | NR | 13 (1,8) | 10 (1,4) | 15 (2,1) | NR |
| EAET relacionados aos medicamentos | 45 (10,5) | 37 (8,7) | 52 (12,3) | 63 (14,9) | 157 (18,4) | 150 (17,7) | NR | 35 (11,5) | 42 (13,9) | 200 (16,6) | NR | 141 (19,4) | 125 (17,2) | 161 (22,4) | NR |
| EAET sérios relacionados aos medicamentos | 0 | 1 (0,2) | 1 (0,2) | 0 | 2 (0,2) | 3 (0,4) | NR | 1 (0,3) | 0 | 0 | NR | NR | NR | NR | NR |
| Hipertensão | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | 12 (1,7) | 6 (0,8) | 13 (1,8) | NR |
| EAET-Cardiovasculares | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | n (%)*: 7 (1,0) | n (%)*: 5 (0,7) | n (%)*: 4 (0,6) | NR |
| Infecção do trato urinário | 21 (4,9) IC 95%: (2,9, 6,9) | 18 (4,3) IC 95%: (2,9, 6,9) | 16 (3,8) IC 95%: (2,0, 5,6) | 21 (5,0) IC 95%: (2,9, 7,0) | 60 (7,0) IC 95%: (5,3, 8,8) | 44 (5,2) IC 95%: (3,7, 6,7) | Todos <0,05, linha de base e 18 semanas | 11 (3,6) | 12 (4,0) | 41 (31,4) | NR | 7 (1,0) | 7 (1,0) | 12 (1,7) | NR |
| Retenção urinária | 0 | 0 | 0 | 3 (0,7) IC 95%: (0,0, 1,5) | 8 (0,9) IC 95%: (0,3, 1,6) | 10 (1,2) IC 95%: (0,5, 1,9) | Combinações <0,05, linha de base e 18 semanas | NR | NR | NR | NR | 2 (0,3) | 1 (0,1) | 5 (0,7) | NR |
| Desordens gastrointestinais | Dispepsia: 3 (0,7) | Dispepsia: 1 (0,2) | Dispepsia: 1 (0,2) | Dispepsia: 1 (0,2) | Dispepsia: 10 (1,2) | Dispepsia: 16 (1,9) | NR | NR | NR | NR | NR | 9 (1,2) | 13 (1,8) | 12 (1,7) | |
| Boca seca | 8 (1,9) | 17 (4,0) | 14 (3,3) | 25 (5,9) | 74 (8,7) | 61 (7,2) | NR | 12 (3,9) | 18 (5,9) | 76 (6,1) | NR | 43 (5,9) | 41 (5,6) | 68 (9,5) | NR |
| Constipação | 6 (1,4) | 6 (1,4) | 11 (2,6) | 6 (1,4) | 38 (4,5) | 31 (3,7) | NR | 3 (1,0) | 7 (2,3) | 40 (3,3) | NR | 33 (4,6) | 22 (3,0) | 34 (4,7) | NR |

CONTINUA

CONCLUSÃO

| Eventos adversos n (%) | Herschorn <i>et al.</i> , 2017; Robinson <i>et al.</i> , 2017 (SYNERGY Study) | | | | | | | Gratzke <i>et al.</i> , 2017 | | | | Drake <i>et al.</i> , 2016; MacDiarmid <i>et al.</i> , 2016 (BESIDE) | | | |
|--|--|------------|-----------|----------|-----------------------|----------------------|---------|------------------------------|----------|------------------------|---------|--|----------|-----------|---------|
| | Placebo | MIRA 25 mg | MIRA 50mg | SOLI 5mg | SOLI 5mg + MIRA 25 mg | SOLI 5mg + MIRA 50mg | Valor p | (Resumo) | SOLI 5mg | MIRA 50 mg + SOLI 5 mg | Valor p | SOLI + MIRA | SOLI 5mg | SOLI10 mg | Valor p |
| Visão turva | 3 (0,7) | 1 (0,2) | 0 | 2 (0,5) | 5 (0,6) | 6 (0,7) | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| Dor de cabeça | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | 5 (1,6) | 5 (1,7) | 35 (2,9) | NR | NR | NR | NR | NR |
| Reações de hipersensibilidade | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | 11 (1,5) | 6 (0,8) | 6 (0,8) | NR |
| Descontinuação devido a EAET | 9 (2,1) | 7 (1,7) | 10 (2,4) | 7 (1,7) | 20 (2,3) | 22 (2,6) | NR | 7 (2,3) | 5 (1,7) | 25 (2,1) | NR | 11 (1,5) | 11 (1,5) | 11 (1,5) | NR |
| Descontinuação devido a EAET relacionados aos medicamentos | 7 (1,6) | 4 (0,9) | 6 (1,4) | 5 (1,2) | 17 (2,0) | 19 (2,2) | NR | 4 (1,3) | 4 (1,3) | 17 (1,4) | NR | NR | NR | 11 (1,5) | NR |
| Morte devido ao EA | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | NA | 1 (0,3) | 0 | 1 (0,1) | NR | 0 | 0 | 0 | NA |

Fonte: autoria própria.

MIRA: mirabegrona; SOLI: solifenacina; EA: eventos adversos; EAET: eventos adversos emergentes do tratamento; EATE relacionada com o medicamento: cuja relação com o medicamento de estudo não poderia ser descartada; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; NR: não reportado.

Tabela 21 – Desfechos de segurança dos estudos que envolveram a comparação de Mirabegrona e Solifenacina monoterapia ou *versus* placebo

| Eventos adversos n (%) | Bastista <i>et al.</i> , 2015 (BEYOND) | | | Kuo <i>et al.</i> , 2015 | | | |
|---|--|--|---------|--------------------------|-----------|-----------|---------|
| | MIRA 50mg | SOLI 5mg | Valor p | MIRA 50mg | TOL 4mg | Placebo | Valor p |
| EAET | 274 (29,3) | 282 (30,2) | NR | 36 (42,4) | 40 (49,4) | 33 (42,9) | NS |
| EAET Sérios | 14 (1,5) | 13 (1,4) | NR | 1 (1,3) | 0 | 0 | |
| EAET relacionados aos medicamentos | 104 (11,1) | 135 (14,5) | NR | 20 (23,5) | 24 (29,6) | 19 (24,7) | NR |
| EAET sérios relacionados aos medicamentos | 4 (0,4) | 4 (0,4) | NR | 0 | 0 | 0 | NR |
| Hipertensão | 10 (1,1) | 14 (1,5) | NR | 2 (2,4) | 1 (1,2) | 0 | NR |
| EAET-Cardiovasculares | Taquicardia: 1 (0,1) Palpitações: 1 (0,5) | Taquicardia: 2 (0,2) Palpitações: 1 (0,5) | NR | n:6 | n:9 | n:10 | NR |
| Infecção do trato urinário | 22 (2,4) | 24 (2,6) | NR | NR | NR | NR | NR |
| Retenção urinária | 1 (0,1) | 1 (0,1) | NR | 0 | 0 | 0 | NR |
| Desordens gastrointestinais | Dispepsia: 5 (0,5) | Dispepsia: 5 (0,5) | NR | NR | NR | NR | NR |
| Boca seca | 29 (3,1) | 54 (5,8) | NR | 3 (3,9%) | 6 (7,1%) | 7 (8,6%) | NR |
| Constipação | 21 (2,2) | 23 (2,5) | NR | NR | NR | NR | NR |
| Visão turva | 6 (0,6) | 4 (0,4) | NR | NR | NR | NR | NR |
| Dor de cabeça | 28 (3,0) | 22 (2,4) | NR | NR | NR | NR | NR |
| Reações de hipersensibilidade | 32 (3,4) | 35 (3,7) | NR | NR | NR | NR | NR |
| Descontinuação devido a EAET | 13 (1,4) | 17 (1,8) | NR | 2 (2,4%) | 1 (1,2%) | 1 (1,3%) | NR |

CONTINUA

CONCLUSÃO

| Eventos adversos n (%) | Bastista <i>et al.</i> , 2015 (BEYOND) | | | Kuo <i>et al.</i> , 2015 | | | |
|--|--|----------|---------|--------------------------|---------|----------|---------|
| | MIRA 50mg | SOLI 5mg | Valor p | MIRA 50mg | TOL 4mg | Placebo | Valor p |
| Descontinuação devido a EAET relacionados aos medicamentos | 9 (1,0) | 14 (1,5) | NR | 1 (1,2%) | 0 | 1 (1,3%) | NR |
| Morte devido ao EA | 0 | 0 | NA | 1 (1,3) | 0 | 0 | NA |

Fonte: autoria própria.

MIRA: Mirabegrona; SOLI: solifenacina; EA: eventos adversos; EAET: eventos adversos emergentes do tratamento; EAET relacionada com o medicamento: cuja relação com o medicamento de estudo não poderia ser descartada NR: não reportado.

ISBN 978-85-334-2810-2



9 788533 428102



BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE DO
MINISTÉRIO DA SAÚDE
WWW.SAÚDE.GOV.BR/BVS

DISQUE
SAÚDE
136



MINISTÉRIO DA
SAÚDE

Governo
Federal