



Associação
Portuguesa
de Urologia

UROLOGIA

EM MEDICINA FAMILIAR

Bexiga Hiperactiva

Paulo Temido

Ricardo Borges



Bexiga Hiperactiva

Paulo Temido

Ricardo Borges

Índice

1. Introdução	3
2. Fisiopatologia	4
3. Etiologia	5
3.1 Factores de risco	6
4. Prevalência	6
5. Abordagem	7
5.1 História Clínica	7
5.2 Exame Físico	7
5.3 Exames Complementares	8
6. Tratamento	9
6.1 Terapia Comportamental	10
6.2 Terapia Farmacológica Oral	11
6.3 Terapia Farmacológica Intravesical	14
6.4 Cirurgia	15
7. Prognóstico	15
7.1 Impacto na QoL	16
7.2 Impacto económico	16
8. Conclusão	17
9. Referências	17
Anexo I	19
Anexo II	21
Anexo III	23



Bexiga Hiperactiva

Paulo Temido

Ricardo Borges

1. Introdução

O conceito de bexiga hiperativa (BHA) é definido pela International Continence Society (ICS) como o conjunto dos seguintes sintomas: urgência miccional com ou sem incontinência, habitualmente acompanhada de frequência e noctúria, na ausência de infeção ou outra condição patológica causal e sugestiva de hiperatividade do detrusor subjacente (incrementos fásicos da pressão do detrusor).

Urgência, o elemento chave da BHA, define-se como o desejo súbito de urinar, difícil de adiar.

Urge-incontinência é a perda involuntária de urina acompanhada ou precedida no imediato de um episódio de urgência. É um dos tipos de incontinência urinária mais frequentes. Algumas mulheres podem apresentar incontinência urinária de esforço e urge-incontinência, passando a designar-se incontinência urinária mista.

Frequência urinária é a queixa do paciente que considera que urina muitas vezes (mais de 8 eventos /24h).

Noctúria define-se como a necessidade de acordar 1 ou mais vezes durante a noite para urinar.[1]

Deste modo, a BHA não se refere apenas aos casos de urge-incontinência, uma vez que inclui também os doentes com urgência isolada e urgência + frequência e/ou noctúria (Figura 1). Sinónimos desta síndrome usados incluem: hiperatividade do

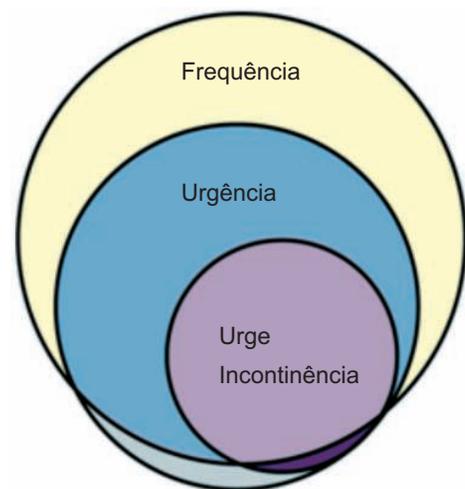


Figura 1 Anéis da BHA. Cerca de metade dos indivíduos com urgência têm urge-incontinência e quase todos têm aumento da frequência urinária (diurna e noturna)

detrusor, instabilidade do detrusor, hiperreflexia do detrusor e contrações não inibidas da bexiga.

O diagnóstico preliminar da BHA pode ser efetuado com base na história, exame físico, em conjunto com alguns exames e análises laboratoriais muito simples. O seu tratamento visa reduzir os sintomas debilitantes, de forma a melhorar a qualidade de vida (QoL) dos doentes afetados.

2. Fisiopatologia

O normal enchimento e esvaziamento vesical resultam de uma coordenação complexa de funções musculo-esqueléticas, neurológicas e fisiológicas. O elemento chave da continência é o relaxamento sinérgico do músculo detrusor, contração do colo vesical e músculos do pavimento pélvico.

Enchimento: as fibras simpáticas provenientes dos segmentos T11-L2 inervam o músculo liso do colo vesical e uretra proximal, promovendo a sua contração e o enchimento da bexiga. A distensão da bexiga durante a fase de enchimento desencadeia uma resposta inibitória do sistema nervoso central (SNC) sobre o sistema nervoso parassimpático (SNP), permitindo que a pressão intravesical permaneça baixa, para a qual contribuem também as propriedades viscoelásticas da bexiga.

Esvaziamento: o SNP promove a contração do músculo detrusor e o relaxamento do pavimento pélvico e esfíncter externo. As fibras do SNP, bem como aquelas responsáveis pelo controlo somático (voluntário) da micção, provêm dos segmentos

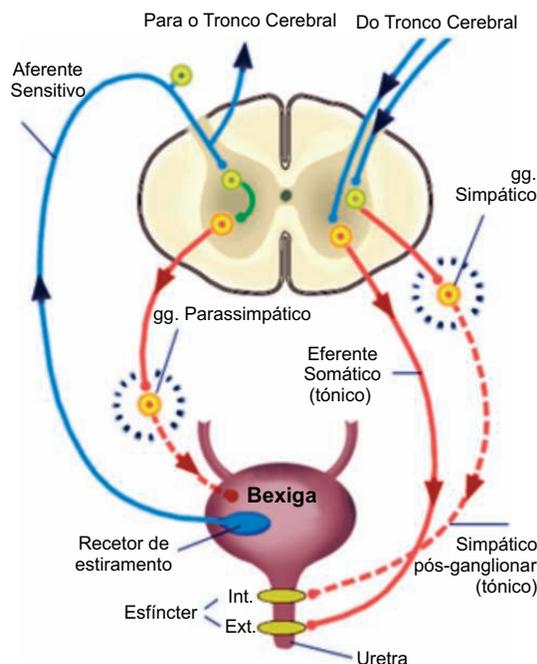


Figura 2 Neurofisiologia da micção

S2-S4 do plexo sagrado. As fibras somáticas que inervam o esfíncter externo são as responsáveis pelo controlo voluntário da continência face a uma vontade imperiosa de urinar.

A bexiga normal no adulto acomoda 300-600 cc de urina. A resposta do SNC é normalmente desencadeada quando o volume atinge os 400cc. Contudo, a micção pode ser adiada através da supressão cortical do SNP ou por contração voluntária do esfíncter externo.

Os sintomas da BHA são sugestivos de hiperatividade do detrusor subjacente (neurogénica, miogénica ou idiopática)[2], a qual aparenta ser multifatorial na sua fisiopatologia.[2]

O papel dos recetores M2 na bexiga humana não está bem definido. Alguns estudos demonstraram um aumento da expressão de recetores M2 em certos estados

patológicos, sugerindo o seu envolvimento na hiperatividade do detrusor relacionada com a obstrução e lesão medular.

A ligação da acetilcolina ao recetor M3 ativa a fosfolipase C via acoplagem às proteínas G. Esta ação leva à libertação de cálcio do retículo sarcoplasmático e contração do músculo liso vesical. Uma sensibilidade aumentada à estimulação dos recetores muscarínicos, pode levar à BHA. A libertação de acetilcolina nos terminais nervosos parassimpáticos pode desencadear micro-mobilidade do detrusor e conseqüente ativação das fibras aferentes sensitivas, resultando na sensação de urgência.

Os nervos aferentes sensitivos podem também desempenhar um papel na BHA. A ativação das fibras C sensitivas quiescentes pode levar à produção de sintomas de BHA em doentes com distúrbios neurológicos. Vários tipos de recetores identificados nas terminações nervosas sensitivas podem desempenhar um papel nos sintomas da BHA (recetores vanilóides, purinérgicos, neurokinina A e NGF). Substâncias como o óxido nítrico (NO), a proteína relacionada ao gene da calcitonina e o fator neurotrópico derivado do cérebro podem ter um papel na modulação das aferências sensitivas da bexiga humana.[3, 4]

O urotélío, apesar de considerado inerte no passado, parece desempenhar um papel na BHA. Este comunica diretamente com os aferentes suburoteliais, influenciando-os em situações de pH baixo e elevação da osmolalidade ou concentração de potássio. A ativação destas fibras aferentes suburoteliais, mesmo sem alteração do múscu-

lo liso, pode desencadear urgência. A sua ativação acoplada a alterações do músculo liso pode desencadear urgência e contrações por instabilidade do detrusor.[5, 6]

3. Etiologia

A BHA é primariamente um distúrbio neuromuscular, no qual o músculo detrusor se contrai inapropriadamente durante o enchimento vesical, tornando-se num problema da fase de armazenamento.

Pode resultar de numerosas causas:

1. Neurogénica:

- a. Traumatismo com lesão medular
- b. AVC
- c. Esclerose Múltipla
- d. Demência
- e. Doença de Parkinson
- f. Lesões medulares
- g. Neuropatia diabética

2. Não neurogénica:

- a. Insuficiência cardíaca
- b. Insuficiência venosa periférica.
- c. Enchimento vesical rápido
- d. Medicação: diuréticos, betanecol
- e. Mudanças posturais
- f. Tossir, andar

Como estas causas são não neurogénicas, a urgência para urinar pode ser adiada por alguns minutos, desde que é inicialmente percecionada.

3. Idiopática:

Aquela que ocorre na ausência de patologia neurológica, metabólica ou outras causas de BHA ou que mimetizam a BHA, como infeção do trato urinário, neoplasia/

/litíase/inflamação vesical ou obstrução do trato urinário.

Apenas em casos raros se torna impossível identificar uma causa específica.[7]

3.1 Factores de risco

Indivíduos com depressão, diabetes melilitus insulino-tratada e raça branca têm um risco 3x superior de desenvolver BHA. Outros fatores que condicionam risco acrescido incluem: idade = 75 anos, artrite, terapêutica hormonal de substituição oral, mulheres com índice de massa corporal aumentado, doença pulmonar obstrutiva crônica, obstipação, imobilidade, cirurgia vesical ou vaginal, histerectomia e alguns medicamentos (bloqueadores ou agonistas alfa adrenérgicos, antidepressivos, antipsicóticos, agonistas beta-adrenérgicos, modificadores dos canais de cálcio, diuréticos, sedativos).[8]

As alterações fisiológicas associadas ao envelhecimento, tais como diminuição da capacidade vesical e alterações do tônus muscular, favorecem o desenvolvimento da BHA quando intervêm fatores precipitantes.[9-11]

Qualquer disrupção na integração das respostas musculoesqueléticas e neurológicas pode induzir perda de controlo do normal funcionamento vesical e urge-incontinência.

4. Prevalência

Em Portugal, o estudo conduzido pelo serviço de Epidemiologia da FMUP em

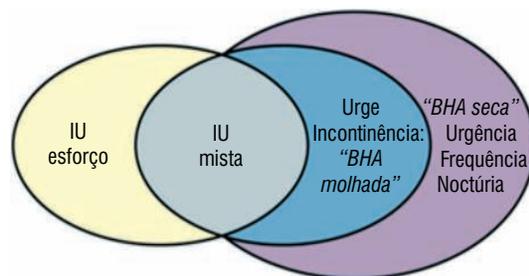


Figura 3 Espectro da incontinência urinária feminina.

2008 referente à população não institucionalizada, revelou que a prevalência de sintomas indicativos de BHA é ligeiramente superior em homens (35,1%), do que em mulheres (29,4%). O mesmo se passa com os episódios de urge-incontinência (4,3% nos homens e 3,4% nas mulheres)[12].

Nos EUA, de acordo com o estudo NOBLE (National Overactive Bladder Evaluation)[13], a prevalência global da BHA é semelhante em homens (16%) e mulheres (16,9%), apesar desta se desenvolver em idades mais avançadas nos homens e destes apresentarem menor prevalência de urge-incontinência (2,6%, comparativamente a 9,3% nas mulheres). Daqui se discorrem os conceitos de BHA “seca” (sem incontinência) e “molhada” (com incontinência). A figura 3 ilustra as relações entre os vários tipos de incontinência nas mulheres. Nos homens a BHA encontra-se frequentemente relacionada a obstrução; tornando-se importante a distinção entre sintomas de armazenamento e esvaziamento antes do início do tratamento.

A prevalência da BHA aumenta com a idade (20% aos 70 anos e 30% aos 75 anos); contudo, não deve ser encarada co-

mo parte do envelhecimento, mas sim merecendo tratamento adequado.

5. Abordagem

O algoritmo da 3rd International Consultation on Incontinence [14] define a avaliação básica necessária na avaliação da disfunção do trato urinário inferior (Anexo I), que inclui uma história clínica completa, exame objetivo e alguns exames complementares: pelo menos uma análise sumária de urina e avaliação do resíduo pós miccional (palpar o hipogastro).

5.1 História Clínica

A história clínica deve incluir as seguintes informações:

- Início, natureza, duração, severidade e incómodo causado pelos sintomas do trato urinário inferior (LUTS)
- Antecedentes médicos e cirúrgicos
- Antecedentes obstétricos e ginecológicos
- Medicação crónica e outras, nomeadamente anticolinérgicos, antimuscarínicos, antidepressivos, antipsicóticos, sedativos, diuréticos, cafeína, álcool, narcóticos, bloqueadores alfa adrenérgicos, agonistas alfa ou beta adrenérgicos e modificadores dos canais de cálcio
- Revisão de aparelhos e sistemas, incluindo os achados genitourinários, obstétricos e neurológicos
- História social, incluindo hábitos tabágicos, etílicos e de ingestão líquida.

- Diário miccional (Anexo IIA): registo da hora da micção, volume urinado, episódios de incontinência, número de pensos usado e outras informações (e.g. volume de líquidos ingerido, grau de urgência e de incontinência – Anexo IIB). Um registo de 3 dias é o ideal.

Algumas questões de rastreio devem ser usadas, com enfoque na urgência, noctúria, frequência e incontinência urinária. Se o doente responder afirmativamente às questões de rastreio, deverá ser-lhe cedido um modelo de diário miccional para que seja preenchido e revisto na próxima consulta. Exemplos de questões a usar:

- Perde urina quando sente uma vontade intensa de urinar a caminho da casa de banho? Com que frequência?
- Com que frequência urina ao longo do dia?
- Quantas vezes acorda à noite para urinar? É a urgência miccional que o acorda?
- Quantos pensos de proteção usa por dia?
- Este problema impede alguma atividade ou inibe-o de fazer coisas de que gosta?

5.2 Exame Físico

Um exame físico cuidado pode auxiliar na determinação da natureza, severidade e impacto dos sintomas nos doentes com BHA.

1. *Avaliação cardiopulmonar*: controlo da tosse e necessidade de uso de medicação como diuréticos.
2. *Exame abdominal*: descartar diástase dos retos, massas, ascite e organomegalias, que podem influenciar o equilíbrio de pressões intra-abdominais e a função do trato urinário. Uma bexiga palpável pode implicar um problema obstrutivo com incontinência por regurgitação (overflow).
3. *Exame pélvico*: avaliar a presença de inflamação, infeção, atrofia e prolapso de órgãos pélvicos. Estas condições podem aumentar as aferências sensitivas, conduzindo a urgência urinária, frequência, disúria e BHA. Uma vez que a uretra e o triângulo possuem tecidos dependentes de estrogénios, o défice destes pode contribuir para a incontinência e disfunção urinárias. Os sinais mais comuns de défice estrogénico incluem a diminuição de espessura e palidez do epitélio vaginal, perda da rugosidade, desaparecimento dos pequenos lábios e presença de carúncula uretral.
4. Nas mulheres, o *estado funcional do músculo elevador do ânus* pode ser avaliado pedindo à doente para fazer contração dos músculos vaginais e mantê-la o máximo de tempo possível. Normalmente, a mulher consegue mantê-la durante 5-10 segundos. Caso as contrações dos músculos elevadores do ânus sejam débeis

ou ausentes, poderá estar indicada a realização de biofeedback para reforço do pavimento pélvico.

5. *Toque retal*: avaliar o tónus esfíncteriano, presença de fecalomas, lesões retais ou sangue nas fezes. Nos homens, dever-se-ão avaliar as características da próstata (excluir HBP ou carcinoma da próstata).
6. *Exame neurológico* é fundamental. Avaliar as raízes nervosas lombossagradas, reflexos tendinosos, força muscular dos membros inferiores, sensibilidade propriocetiva e os reflexos sagrados bulbocavernoso e clitoriano. A presença de achados anormais (eg., hiperreflexia ou ausência de reflexo bulbocavernoso) deve alertar o clínico para a possibilidade de patologia neurológica subjacente às queixas urinárias.

5.3 Exames Complementares

Análise sumária de urina

A análise sumária de urina é utilizada para excluir microhematúria, piúria, ITU e glicosúria. Recomenda-se a colheita de **citologia urinária** nos indivíduos com microhematúria ou com sintomas de BHA (mesmo sem hematúria) + fatores de risco para neoplasia vesical.

Avaliação do resíduo pós miccional

Deve ser efetuada uma palpação do hipogastro a todos os doentes. Contudo, na ausência de globo vesical palpável, uma

avaliação mais elaborada do resíduo pós miccional (por ecografia ou cateterismo uretral), pode ser útil nas seguintes situações:

- Homens com sintomas de esvaziamento e armazenamento
- Mulheres com:
 - história de cirurgia pélvica prévia (e.g. cirurgia de correção de incontinência)
 - prolapso de órgãos pélvicos

Não existe um limite superior do normal definido para o resíduo pós miccional; contudo, é geralmente aceite que volumes superiores a 150-200 cc ou a 30% do volume pré miccional são indicativos de um esvaziamento vesical incompleto, com necessidade de melhor esclarecimento.

Cistometria simples

Trata-se de um método simples para avaliar a função de armazenamento da bexiga, fornecendo informações acerca da capacidade vesical, compliance, sensibilidade ao enchimento e à temperatura, bem como avaliar a presença de hiperatividade do detrusor durante essa fase.

Estudo Urodinâmico (EUD)

Não está indicado o seu uso na abordagem inicial da BHA (Anexo II). A sua utilização reserva-se aos casos de falência da terapêutica de 1ª linha ou de suspeita de uma causa neurogénica.

Este procura reproduzir as queixas do doente e divide-se fundamentalmente em 5 partes (Urofluxometria, Cistometria, Estudo

miccional, Eletromiografia e Perfilometria uretral), embora nem sempre seja necessário a realização de todas. Dependendo do caso, uma boa combinação destas fases, reduz sensivelmente o tempo de exame, sem prejuízo do diagnóstico. Nos casos de BHA neurogénica, sobretudo com suspeita de dissinergia vesico-esfincteriana, será preferível o recurso à **videourodinâmica** (acopla um sistema de urodinâmica simples à captação de imagem de radiologia convencional).

6. Tratamento

O tratamento da BHA é multimodal [15-18]. Caso sejam identificadas uma ITU ou uretrite atrófica como causa dos sintomas sugestivos de BHA, devem ser medicadas em conformidade com antibiótico ou creme estrogénico tópico, respetivamente.

A escolha de um tipo particular de tratamento depende da severidade dos sintomas e da sua interferência no estilo de vida do doente[19]. São 3 as modalidades terapêuticas disponíveis: *farmacológica*, *terapia comportamental* e *cirurgia*. Uma combinação das duas primeiras é eficaz na maioria dos doentes com BHA. Vários estudos têm revelado numerosos fármacos seguros e eficazes para o tratamento desta síndrome (ver adiante). As intervenções comportamentais, tais como: limitar o consumo de irritantes vesicais (e.g. cafeína, álcool), treino vesical, técnicas de supressão da urgência e exercícios do pavimento pélvico, devem fazer parte de toda e qualquer estratégia terapêutica.

O papel da cirurgia na BHA resume-se aos casos em que a terapêutica bimodal (farmacológica e comportamental) falha. Dispomos de várias opções válidas: neuro-modulação sagrada, cistoplastia de aumento, estimulação percutânea do nervo tibial ou injeção endoscópica de toxina botulínica A no detrusor. Esta última tem ganho adeptos e interesse crescente nos últimos anos, encontrando-se já aprovado o seu uso pela FDA em doentes com hiperatividade do detrusor neurogénica[20].

6.1 Terapia Comportamental

A 4th *International Consultation on Incontinence* (2010) recomenda a terapia comportamental como abordagem de 1^a linha na incontinência [21].

Também designada como modificação comportamental, visa alterar a atitude do indivíduo e a sua interação com o ambiente, para melhorar o controlo vesical. Apresenta vários componentes de atuação: 1) Educação, 2) Modificação dietética e de estilo de vida, 3) Treino vesical, 4) Terapia muscular do pavimento pélvico, e 5) Auto monitorização com diário miccional [22].

Medidas dietéticas

Eliminar a cafeína da dieta (nos casos de urge-incontinência) e encorajar um aporte adequado de fibras e líquidos. Alguns estudos sugerem que a evicção de certos alimentos e bebidas (e.g. álcool, alimentos picantes, nozes, chocolate, alimentos ricos em potássio, bebidas gaseificadas ou com cafeína) pode melhorar os sintomas de BHA

nalguns casos [23]. O doente deve ser aconselhado a retirar da dieta um destes elementos de cada vez e avaliar se ocorre melhoria sintomática. Um aporte de líquidos adequado é importante, uma vez que estes doentes tendem a restringi-los com vista a urinar menos frequentemente; contudo, a urina concentrada atua como irritante vesical [7].

Treino vesical

Envolve um programa de educação do doente associado a um regime de “urinar por relógio”, cujo intervalo é progressivamente aumentado. Os objetivos são normalizar a frequência urinária, melhorar o controlo sobre a urgência, aumentar a capacidade vesical, diminuir os episódios de incontinência, prolongar os intervalos entre micções e devolver ao doente a confiança no controlo da bexiga. Ocasionalmente pode ser associado a estimulação elétrica e biofeedback [24].

Um método usado consiste em pedir ao doente que urine a intervalos definidos (e.g. 30 minutos), devendo retardar a micção até que atinja o intervalo definido. Quando se sentir confortável naquele intervalo, este deverá ser gradualmente aumentado (de meia em meia hora) até que seja capaz de urinar a cada 3-4 horas. Este tipo de controlo vesical pode levar meses a atingir, sendo necessário um nível de motivação elevado. Nos doentes com urge-incontinência, 75% melhoram e 12% curam com o treino vesical de forma isolada [25, 26]. Sendo eficaz a curto prazo, o grau de empenho a que obriga, leva a que a sua eficácia diminua ao longo do tempo.

Terapia muscular do pavimento pélvico (TMPP)

A TMPP, originalmente descrita por Kegel em 1948 para a incontinência urinária de esforço, também reduz os episódios de urge-incontinência [27]. Envolve exercícios concebidos para melhorar a função da musculatura do pavimento pélvico e do esfíncter uretral. O *rationale* do seu uso na BHA é que a contração destes músculos possa reflexa ou voluntariamente inibir a contração do músculo detrusor [7].

O sucesso da TMPP depende da adesão a um programa de exercício regular e aplicação da técnica correta. Devem ser executados 30-80 vezes por dia durante pelo menos 8 semanas. São particularmente úteis em mulheres jovens, mas com valor limitado em idosas e doentes com fraca mobilidade. Encontram-se descritas diferentes técnicas na literatura, variando na programação do treino, frequência, intensidade e duração das contrações do pavimento pélvico, bem como o recurso a auxiliares, como o biofeedback, dispositivos de monitorização da pressão intravaginais, etc. [28].

No que respeita à sua eficácia, três estudos randomizaram doentes com incontinência urinária mista em três grupos: TMPP, TMPP + treino vesical e grupo controlo. Os 2 grupos que utilizaram TMPP apresentaram taxas de melhoria de 54-74% em relação ao grupo controlo [29-31]. Apesar da maioria dos estudos serem efetuados em doentes com incontinência de esforço e mista, uma meta-análise Cochrane concluiu que a TMPP é uma terapia de 1^a

linha válida na presença de incontinência urinária [32].

Terapia assistida por *Biofeedback*

O *biofeedback* assegura que os grupos musculares corretos são exercitados na TMPP [24], não sendo necessário em todos os doentes. Na BHA, o *biofeedback* era inicialmente utilizado na monitorização da pressão vesical, contudo este não foi generalizado pela necessidade de cateterismo em cada sessão de treino [33, 34]. Atualmente, o *biofeedback* é usado para ensinar os doentes a identificar e contrair os músculos do pavimento pélvico e varia desde *feedback* verbal a eletromiografia vaginal ou anal. Um estudo randomizado revelou taxas de redução de incontinência de 69,4%, 63,1% e 58,5% para *feedback* verbal, miometria anal e grupo controlo, respetivamente [35].

6.2 Terapia Farmacológica Oral

Anticolinérgicos

Os agentes anticolinérgicos constituem-se atualmente como a terapêutica de 1^a linha na BHA [36-39]. A sua ação reside primariamente na inibição de contrações involuntárias do músculo detrusor (ao nível da via eferente); contudo, a presença de recetores muscarínicos no urotélio/suburotélio, sugere que possam também atuar na via aferente sensitiva. Os objetivos do tratamento com anticolinérgicos são: 1. prevenir contrações inapropriadas do de-

trusor, 2. manter o normal funcionamento da bexiga e 3. minimizar os efeitos adversos.

Em Portugal, encontram-se disponíveis: o cloreto de **tróspio** (*Spasmoplex*® 20mg), a **oxibutinina** (*Ditropan*®, 5mg; *Lyrinel*®, comprimidos de libertação prolongada de 5 e 10mg), a **propiverina** (*Mictonorm*®, 15mg), a **tolterrodina** (*Detrusitol*® *retard*, 2 e 4mg), a **solifenacina** (*Vesicare*®, 5 e 10mg) e a **darifenacina** (*Emselex*®, 7,5 e 15mg)[40]. Prevê-se a disponibilidade em dezembro/2011 da **fesoterrodina** (*Toviaz*®, 4 e 8mg).

A maioria dos estudos comparativos diretos destes fármacos, confrontaram-nos com a forma de libertação imediata da oxibutinina, tal como no caso da oxibutinina de libertação prolongada[41, 42], transdérmica [43] (não disponível em Portugal), darifenacina [44], propiverina [45], tolterrodina [46], solifenacina [47] e cloreto de tróspio [48, 49]. Diferem no peso que a componente anticolinérgica tem para o efeito terapêutico e para a incidência de reações adversas. Essa relação é pior no caso da oxibutinina de libertação imediata. A incidência das reações adversas de natureza anticolinérgica (xerostomia, obstipação, visão turva, taquicardia e aumento da pressão intraocular) é também influenciada pela seletividade dos fármacos para os subtipos de recetores muscarínicos envolvidos nas respostas fisiológicas e fisiopatológicas da bexiga (principalmente recetores M3, para os quais a darifenacina é o fármaco que apresenta maior seletividade e a oxibutinina menor seletividade). Para as reações ad-

versas podem também contribuir a capacidade de alguns fármacos, ou dos seus metabolitos, inibirem canais de cálcio de tipo L.

Apesar da grande maioria dos estudos reportar diferenças minor em termos de eficácia/tolerabilidade [50](normalmente favoráveis à companhia patrocinadora do estudo), o nível de evidência global não sugere que nenhum destes agentes seja superior aos outros por uma margem clínica relevante, para uso generalizado[51]. Contudo, as pequenas diferenças entre eles podem ser úteis na escolha do melhor fármaco para cada doente:

- a) Recentemente, um estudo comparativo entre a tolterrodina 4mg e a fesoterrodina 8mg, revelou uma diminuição estatisticamente significativa dos episódios de urge-incontinência com a fesoterrodina 8mg (64 vs. 57%, $P=0.015$)[52].
- b) A solifenacina, quando comparada com a tolterrodina (estudo STAR[53]), revelou não só maior eficácia na diminuição dos episódios de urgência (-2,85 vs. 2.42, $P < 0,05$), mas também de urge-incontinência (-1,42 vs. -0,83, $P < 0,01$) e n.º de pensos usados nas 24h. A redução da frequência e aumento de volume em cada micção refletiu-se num aumento do chamado “warning time” (31,5s vs. 12,0s), quando comparada com o placebo [54] e uma baixa incidência de xerostomia em relação aos demais antimuscarínicos [55].
- c) A darifenacina é o agente com maior

seletividade para o subtipo de receptor M3 (principal responsável pela contração vesical[56]), conferindo-lhe menor risco de impacto nas funções cognitivas, útil em indivíduos idosos.

- d) O cloreto de tróspio é uma amina quaternária volumosa, com penetração mínima no SNC. A sua via de eliminação é quase exclusivamente renal, onde é excretado na sua forma ativa, sendo útil em doentes com insuficiência hepática ou polimedicados com metabolização comum pelo citocromo P-450.

A **duração do tratamento** é controversa por tratar-se de uma condição crónica com sintomas cuja severidade varia ao longo do tempo. A experiência do dia a dia revela que nem todos os doentes apresentam uma severidade de sintomas que obrigue a uma terapêutica de longo prazo. Este facto é exemplificado pelo estudo de Choo et al[57], em que os doentes com resposta favorável a um ciclo de 3 meses com anticolinérgico suspenderam a medicação. Após um período observacional de 1 mês, apenas 35% dos doentes necessitaram da reintrodução do fármaco. Enquanto se aguardam novos dados no que respeita à duração do tratamento, nem todos os doentes necessitarão de tratamento contínuo.

O uso de anticolinérgicos está **contraindicado** nas seguintes situações: glaucoma de ângulo fechado, retenção urinária, obstrução ou atonia gastrointestinal e indivíduos com desempenho de tarefas que exigem nível elevado de alerta mental. Devem

ser usados com *precaução* em doentes com: colite ulcerosa, miastenia gravis e patologia cardíaca (arritmias e doença coronária), pelo risco potencial de prolongamento do intervalo QT.[58] Nos doentes com doença de Alzheimer, Parkinson ou demência de corpos de Lewy, devem ser preferidos antimuscarínicos com maior seletividade, por forma a minimizar os efeitos no SNC (exacerbação de delírio, confusão e deterioração cognitiva)[59].

Têm sido levadas a cabo múltiplas tentativas de melhorar a seletividade destes fármacos (novos agentes antimuscarínicos com modificações estruturais e métodos de libertação do fármaco inovadores), para diminuir a incidência de efeitos adversos. Apesar de inúmeras terapêuticas com novos alvos e mecanismos de ação (agonistas beta-3 [60, 61], antagonistas dos receptores das prostaglandinas [62], facilitadores dos canais de K⁺ [63], modeladores 5-HT [61]) terem percorrido várias fases de desenvolvimento clínico, os mais promissores pertencem à classe dos agonistas beta-3. O Mirabegron (*Betanis*®- já aprovado no Japão e a aguardar aprovação pela FDA e EMA desde agosto de 2011) é o primeiro fármaco deste grupo, com toma única diária, suportado por estudos de fase III que documentam melhoria nos sintomas chave da BHA (incontinência e frequência urinária) e efeitos adversos sobreponíveis ao placebo [64, 65]. Desde o lançamento da oxibutinina há várias décadas, este representa o primeiro tratamento oral da BHA com um modo de ação diferente a chegar ao mercado.

Antidepressivos tricíclicos

O uso destes agentes não está indicado numa primeira linha de tratamento da BHA. Alguns fármacos desta classe podem diminuir a contractilidade vesical. Os mais usados com esta finalidade são a *Imipramina* e a *Doxepina* (não disponível em Portugal). Esta medicação pode estar associada a disritmias e alterações do comportamento, motivo pelo qual deve ser utilizada com cautela em idosos.

A *Imipramina* é útil na fase de armazenamento de urina, pelo seu efeito anticolinérgico e musculotrópico, aumentando a resistência ao esvaziamento vesical. Os seus efeitos na bexiga e uretra são normalmente aditivos com aqueles dos anticolinérgicos; daí que uma combinação de ambos seja por vezes especialmente útil.[7]

6.3 Terapia

Farmacológica Intravesical

Toxina Botulínica A (TxBA)

A toxina botulínica A (*BOTOX*®, *DYS-PORT*®) é uma neurotoxina produzida pela bactéria Gram positiva *Clostridium botulinum*, que previne a contração muscular de forma temporária, bloqueando a transmissão dos impulsos nervosos ao músculo (previne a libertação do neurotransmissor acetilcolina na junção neuromuscular). O seu uso intravesical foi inicialmente avaliado nos doentes com BHA neurogénica refractária ao tratamento com anticolinérgicos no ano 2000 [66]. Pouco tempo depois

foi também usada no tratamento da BHA idiopática [67]. Desde então, inúmeros estudos demonstraram a sua eficácia; contudo, apenas alguns destes foram corretamente randomizados e controlados. A maioria dos artigos publicados indica uma dose de 100 a 300 unidades, diluídas em 10 a 30 cc de soro fisiológico e injetadas, com recurso a cistoscopia, em 10 a 30 pontos diferentes no detrusor [68]. O tratamento com TxBA diminui a pressão do detrusor durante as fases de enchimento e esvaziamento. Este procedimento mini-invasivo, executado sob anestesia local ou geral, demora 5-10 minutos. Cerca de 80% dos doentes tratados refere melhoria, com uma duração variável (6-14 meses) [68]. Recomenda-se aguardar pelo menos 3 meses até à repetição das injeções e usar a menor dose que atinja o efeito clínico desejado [69]. No entanto, cerca de 38% dos doentes ficam “curados” após a 1ª administração e apresentam efeito duradouro quando combinada com anticolinérgicos [69].

O seu uso encontra-se apenas recentemente (24/agosto/2011) aprovado nos EUA pela FDA, na dose de 200 unidades de *BOTOX*®, para os casos de BHA neurogénica (esclerose múltipla ou lesão medular) refractária ou com intolerância ao tratamento com anticolinérgicos. Aguarda-se a sua aprovação na Europa e nos casos de BHA idiopática.

Capsaicina e Resiniferatoxina

Compostos vanilóides naturais, cuja ação resulta na dessensibilização das fibras C aferentes vesicais. Não têm qualquer efeito na

redução da pressão máxima do detrusor, tornando-se um fator limitante nos casos de pressões vesicais elevadas com risco de deterioração do aparelho urinário alto [70]. A sua utilização deve ser considerada experimental.

6.4 Cirurgia

Estimulação percutânea do nervo tibial posterior

Trata-se de uma forma de neuromodulação periférica que envolve a estimulação intermitente aplicada ao nervo tibial posterior através de um eléctrodo de agulha (electroacupuntura) 5-6 cm acima do maléolo medial. O tratamento consiste em 12 sessões de 30 minutos em regime de ambulatório. Estudos de pequena escala revelaram aumento da capacidade funcional da bexiga e supressão efetiva da atividade do detrusor [71-73]. O dispositivo comercialmente disponível designa-se *Urgent® PC stimulator* (Uroplasty Ltd.) e encontra-se aprovado pela FDA.

Neuromodulação sagrada

Envolve a colocação uni ou bilateral de eléctrodos nas raízes sagradas S3/S4, os quais são conectados a uma unidade geradora de impulsos implantável. A estimulação contínua de baixa frequência modula a função vesical e do pavimento pélvico. Esta técnica tem sido empregue na BHA, disfunção miccional, dor pélvica e incontinência fecal [74]. Foram demonstrados resultados favoráveis em doentes selecionados com BHA refractária às medidas conserva-

doras, com taxas de continência reportadas superiores a 70% [75]. Os doentes com estimulador externo que experienciem uma redução de pelo menos 50% na frequência urinária num período teste de 5 a 7 dias, têm indicação para colocação de um dispositivo implantado definitivo (*InterStim®*, Medtronic) [7]. Tem como fatores limitantes: o preço (cada dispositivo custa cerca de 10-15.000 USD), necessidade de substituir a bateria a cada 5 anos e uma taxa de reintervenções de 33% (migração de eléctrodos e falhas na técnica)[76]. Encontra-se aprovada pela FDA na abordagem da BHA e urge-incontinência refractárias ao tratamento conservador.

Cistoplastia de aumento ou derivação urinária

Estas técnicas são raramente necessárias na BHA idiopática. Contudo, podem ser usadas em doentes com BHA neurogénica refractária, particularmente naqueles com baixa compliance. A taxa de sucesso em casos selecionados excede os 80% [77].

7. Prognóstico

A terapia comportamental combinada com o tratamento farmacológico oral oferece bons resultados na BHA, com melhoria em cerca de 80% dos casos e consistente a longo prazo.

A BHA pode ter efeitos devastadores não só em termos de qualidade de vida (QoL) [16,17], noutras comorbilidades (ITU, irritação, infeções cutâneas e, em idosos, um risco acrescido de quedas e fraturas),

mas também em termos económicos (direta e indiretamente) [18].

7.1 Impacto na QoL

A BHA influencia negativamente a QoL, aumenta os scores de depressão e reduz a qualidade do sono. São frequentes os efeitos psicológicos, com sentimentos de medo, vergonha e culpa. Preocupações em relação ao odor, sensação de sujidade, incontinência durante a atividade sexual, podem levar à evicção de situações de intimidade. A frequência urinária e a necessidade de interromper tarefas afeta a capacidade de trabalho e de viajar.

Os indivíduos acometidos desenvolvem múltiplas estratégias adaptativas para esconder o problema (e.g. alterações na ingestão de líquidos, mapeamento das casas de banho, redução da atividade física e social). Estas estratégias em conjunto com os sintomas, afetam a interação com amigos, colegas, famílias e o rendimento profissional.[13]

Existem vários instrumentos de avaliação do impacto na QoL: genéricos (Short Form [SF] – 36 e SF-20) e específicos (Incontinence Impact Questionnaire – IIQ, Kings Health Questionnaire e o OAB-q)[7], que podem ser usados na avaliação global do doente.

7.2 Impacto económico

A BHA tem custos intangíveis e é uma causa de acidentes potencialmente graves [78]. Em 2010 o custo médio *per capita* nos

EUA era de 1925 USD; cerca de 1400 USD em custos médicos diretos e mais de 400 USD em custos indiretos [79]. Na Europa, o estudo EPIC mostrou que os custos diretos anuais da BHA por doente iam dos 262 USD em Espanha até aos 619 USD na Suécia [80]. Estes autores reconhecem que o estudo pode subestimar os verdadeiros gastos uma vez que não teve em linha de conta as complicações associadas.

Como a prevalência aumenta com a idade, prevê-se um aumento da doença nos próximos anos acompanhando o envelhecimento das populações [78]. Projetam-se cerca de 25,5 milhões de pessoas afetadas de BHA em 2020 em 5 países europeus (Alemanha, Itália, Suécia, Espanha e Reino Unido), sendo cerca de 9 milhões com incontinência associada. Este facto associado à disponibilidade de melhores terapêuticas e à consciência geral da acessibilidade e sucesso das abordagens conservadoras irá produzir num futuro próximo, um problema socioeconómico agravado [81].

Contudo, o tratamento adequado da BHA pode reduzir o seu impacto económico. Dois estudos demonstraram custos menores quando a doença é convenientemente tratada, através da redução dos custos do tratamento de outras comorbilidades a ela associadas [82, 83]. Urge a necessidade de novos estudos sobre os custos diretos e indiretos deste problema, para que possa haver uma avaliação mais rigorosa e surjam bases científicas que apoiem a participação de medicamentos e outras terapêuticas [78].

8. Conclusão

A BHA é uma condição comum, podendo ser incapacitante por consequências físicas, psicológicas e sociais severas. A abordagem diagnóstica cuidada do doente é fundamental, seguida de um plano terapêutico gradual, por forma a proporcionar-lhe a máxima eficácia com o mínimo desconforto. A pedra de toque do tratamento baseia-se no treino vesical, o qual pode ser facilitado com recurso a anticolinérgicos, com resultados excelentes (taxa de melhoria de ~70%) [84]. As formulações de libertação prolongada e os fármacos mais seletivos, apesar de mais dispendiosos, podem ser mais efetivos pelo seu melhor perfil de efeitos adversos e melhor compliance do doente.

A BHA refractária pode ser alvo de fisioterapia do pavimento pélvico, biofeedback ou estimulação do nervo tibial posterior. Os doentes que não apresentam melhoria com estas medidas podem ter indicação cirúrgica. A ToxBA intravesical é menos invasiva e tem emergido como uma alternativa válida à cistoplastia de aumento ou neuromodulação sagrada. A disfunção miccional pós tratamento é frequente (com necessidade de autoalgaliação) e a reinjeção pode ser necessária após 6-12 meses.

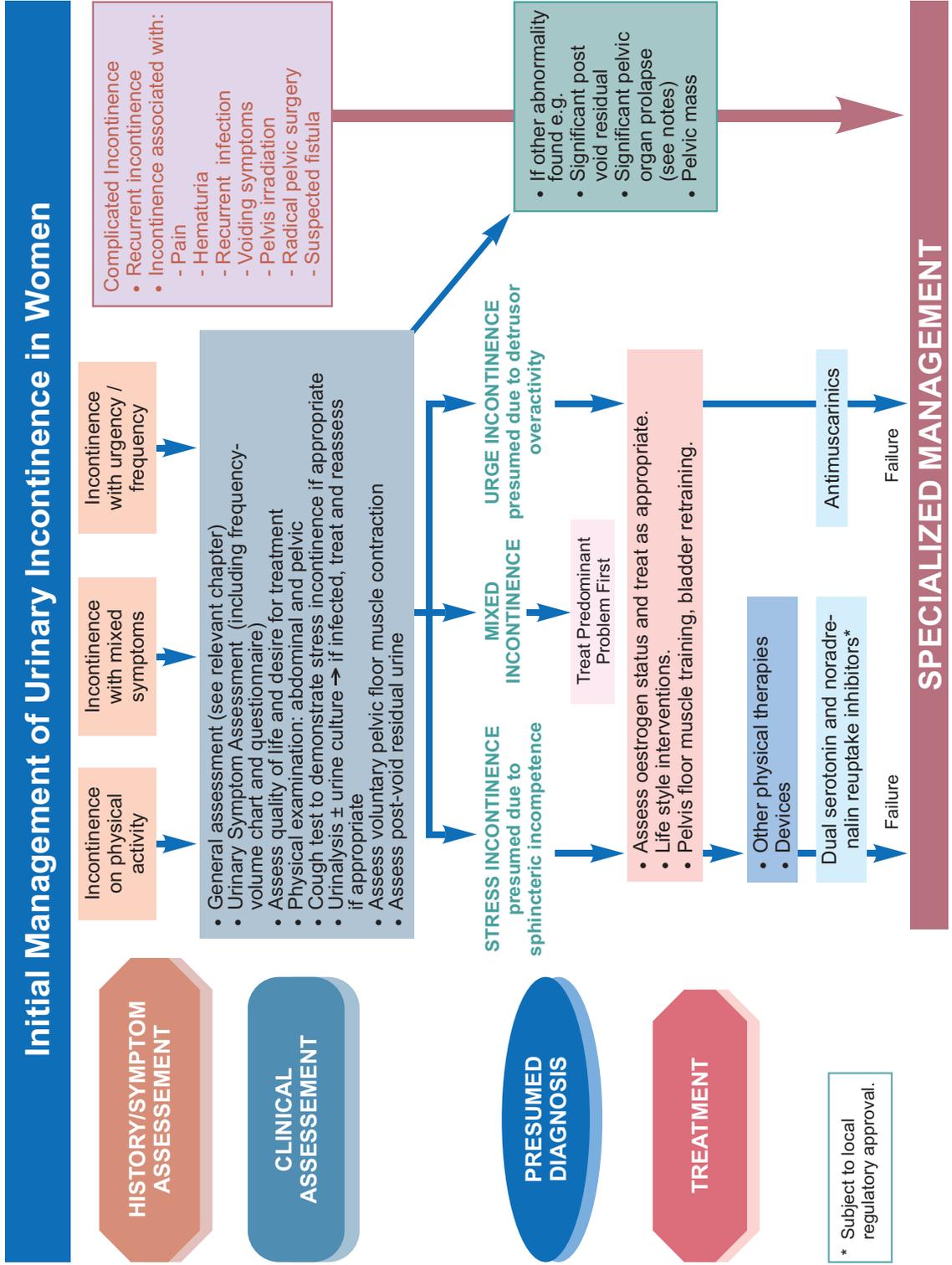
O doente deve ter a oportunidade de tomar decisões informadas sobre a sua abordagem terapêutica, motivo pelo qual uma boa comunicação entre médico e doente é fundamental.

9. Referências

1. 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*, 2002. 21(2): p. 167-78.
2. Wein, A.J. and R.R. Rackley, *Overactive bladder: a better understanding of pathophysiology, diagnosis and management*. *J Urol*, 2006. 175(3 Pt 2): p. S5-10.
3. Morrison J, S.W., Brading AF, et al, *Neurophysiology and neuropharmacology*, in *Incontinence*, C.L. Abrams P, Khoury S, Wein A, Editor 2002, Health Publications: Plymouth, England. p. 86-163.
4. Yoshimura, N. and M.B. Chancellor, *Current and future pharmacological treatment for overactive bladder*. *J Urol*, 2002. 168(5): p. 1897-913.
5. de Groat, W.C., *The urothelium in overactive bladder: passive bystander or active participant?* *Urology*, 2004. 64(6 Suppl 1): p. 7-11.
6. Andersson, K.E. and P. Hedlund, *Pharmacologic perspective on the physiology of the lower urinary tract*. *Urology*, 2002. 60(5 Suppl 1): p. 13-20; discussion 20-1.
7. Ellsworth, P. *Overactive bladder* Medscape, 2011. <http://emedicine.medscape.com/article/459340-overview#aw2aab6b2b4>.
8. DuBeau, C.E., *Interpreting the effect of common medical conditions on voiding dysfunction in the elderly*. *Urol Clin North Am*, 1996. 23(1): p. 11-8.
9. Shah, D. and G. Badlani, *Treatment of overactive bladder and incontinence in the elderly*. *Rev Urol*, 2002. 4 Suppl 4: p. S38-43.
10. Staskin, D.R., *Overactive bladder in the elderly: a guide to pharmacological management*. *Drugs Aging*, 2005. 22(12): p. 1013-28.
11. Stoddart, H., et al., *Urinary incontinence in older people in the community: a neglected problem?* *Br J Gen Pract*, 2001. 51(468): p. 548-52.

12. FMUP *Prevalência e tratamento de incontinência urinária na população portuguesa não institucionalizada*. <http://www.apurologia.pt/pdfs/estud-epidem-incont-08.pdf>, 2008.
13. Stewart, W.F., et al., *Prevalence and burden of overactive bladder in the United States*. World J Urol, 2003. 20(6): p. 327-36.
14. Abrams P, C.L., Khoury S, Wein A, *3rd International Consultation on Incontinence*. Incontinence, 2005(Health Publication Ltd).
15. Dmochowski, R.R., *Treatment of the overactive bladder: where we stand in 2003*. Rev Urol, 2003. 5 Suppl 8: p. S11-7.
16. Kirby, M., et al., *Overactive bladder: The importance of new guidance*. Int J Clin Pract, 2006. 60(10): p. 1263-71.
17. Lai, H.H., T.B. Boone, and R.A. Appell, *Selecting a medical therapy for overactive bladder*. Rev Urol, 2002. 4 Suppl 4: p. S28-37.
18. Ouslander, J.G., *Management of overactive bladder*. N Engl J Med, 2004. 350(8): p. 786-99.
19. Alhasso, A.A., et al., *Anticholinergic drugs versus non-drug active therapies for overactive bladder syndrome in adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2006(4): p. CD003193.
20. Reuters, *BOTOX (onabotulinumtoxinA) Receives U.S. FDA Approval for the Treatment of Urinary Incontinence in Adults with Neurological Conditions Including Multiple Sclerosis and Spinal Cord Injury*, in <http://www.reuters.com/article/2011/08/24/idUS196211+24-Aug-2011+BW2011082424/8/2011>
21. Abrams, P., et al., *Fourth International Consultation on Incontinence Recommendations of the International Scientific Committee: Evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse, and fecal incontinence*. Neurourol Urodyn. 29(1): p. 213-40.
22. Burgio, K.L., *Influence of behavior modification on overactive bladder*. Urology, 2002. 60(5 Suppl 1): p. 72-6; discussion 77.
23. Wyman, J.F., *Management of urinary incontinence in adult ambulatory care populations*. Annu Rev Nurs Res, 2000. 18: p. 171-94.
24. Ubee, S.S., R. Manikandan, and G. Singh, *Medical management of overactive bladder*. Indian J Urol, 2010.26(2): p. 270-8.
25. Hu, T.W., et al., *A clinical trial of a behavioral therapy to reduce urinary incontinence in nursing homes. Outcome and implications*. JAMA, 1989. 261(18): p. 2656-62.
26. Jarvis, G.J. and D.R. Millar, *Controlled trial of bladder drill for detrusor instability*. Br Med J, 1980. 281(6251): p. 1322-3.
27. Kegel, A.H., *Progressive resistance exercise in the functional restoration of the perineal muscles*. Am J Obstet Gynecol, 1948. 56(2): p. 238-48.
28. Wyman, J.F., et al., *Comparative efficacy of behavioral interventions in the management of female urinary incontinence. Continence Program for Women Research Group*. Am J Obstet Gynecol, 1998. 179(4): p. 999-1007.
29. Burns, P.A., et al., *Treatment of stress incontinence with pelvic floor exercises and biofeedback*. J Am Geriatr Soc, 1990. 38(3): p. 341-4.
30. O'Brien, J., et al., *Urinary incontinence: prevalence, need for treatment, and effectiveness of intervention by nurse*. BMJ, 1991. 303(6813): p. 1308-12.
31. Lagro-Janssen, A.L., et al., *The effects of treatment of urinary incontinence in general practice*. Fam Pract, 1992. 9(3): p. 284-9.
32. Hay-Smith, E.J. and C. Dumoulin, *Pelvic floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women*. Cochrane Database Syst Rev, 2006 (1): p. CD005654.
33. Cardozo, L., et al., *Biofeedback in the treatment of detrusor instability*. Br J Urol, 1978. 50 (4): p. 250-4.
34. Cardozo, L.D., et al., *Idiopathic bladder instability treated by biofeedback*. Br J Urol, 1978. 50(7): p. 521-3.
35. Burgio, K.L., et al., *Behavioral training with and without biofeedback in the treatment of urge incontinence in older women: a randomized controlled trial*. JAMA, 2002. 288(18): p. 2293-9.

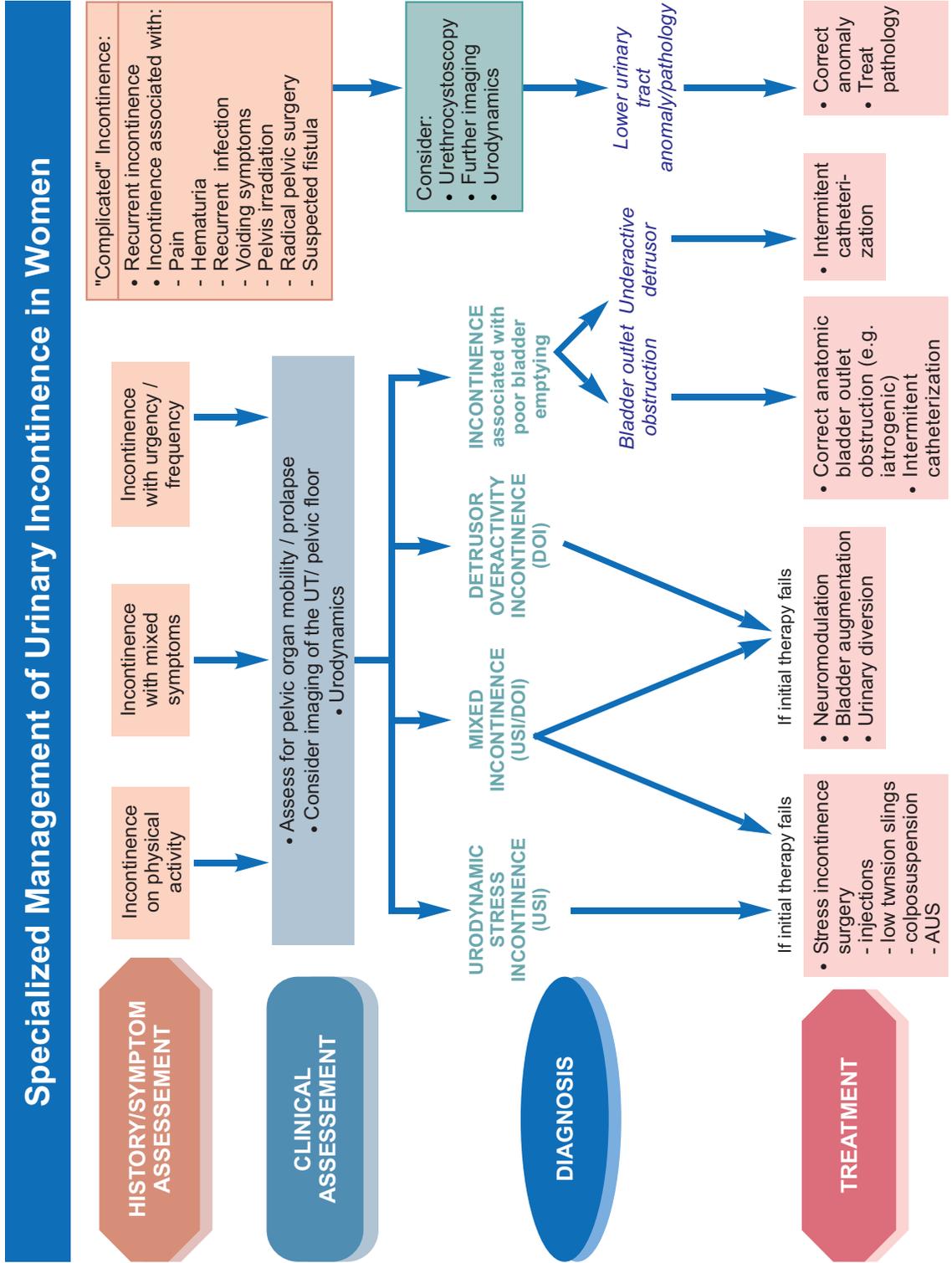
Anexo I



36. Herbison, P., et al., *Effectiveness of anticholinergic drugs compared with placebo in the treatment of overactive bladder: systematic review*. BMJ, 2003. 326(7394): p. 841-4.
37. MacDiarmid, S.A., *Overactive bladder: improving the efficacy of anticholinergics by dose escalation*. Curr Urol Rep, 2003. 4(6): p. 446-51.
38. Nabi, G., et al., *Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2006(4): p. CD003781.
39. Lepor, H., *A comparison of anticholinergic therapies in the treatment of overactive bladder*. Rev Urol, 2001. 3(4): p. 209.
40. Infarmed, *Prontuário Terapêutico Online*, 2011.
41. Anderson, R.U., et al., *Once daily controlled versus immediate release oxybutynin chloride for urge urinary incontinence*. OROS Oxybutynin Study Group. J Urol, 1999. 161(6): p. 1809-12.
42. Versi, E., et al., *Dry mouth with conventional and controlled-release oxybutynin in urinary incontinence*. The Ditropan XL Study Group. Obstet Gynecol, 2000. 95(5): p. 718-21.
43. Davila, G.W., C.A. Daugherty, and S.W. Sanders, *A short-term, multicenter, randomized double-blind dose titration study of the efficacy and anticholinergic side effects of transdermal compared to immediate release oral oxybutynin treatment of patients with urge urinary incontinence*. J Urol, 2001. 166(1): p. 140-5.
44. Chapple, C.R. and P. Abrams, *Comparison of darifenacin and oxybutynin in patients with overactive bladder: assessment of ambulatory urodynamics and impact on salivary flow*. Eur Urol, 2005. 48(1): p. 102-9.
45. Madersbacher, H., et al., *A placebo-controlled, multicentre study comparing the tolerability and efficacy of propiverine and oxybutynin in patients with urgency and urge incontinence*. BJU Int, 1999. 84(6): p. 646-51.
46. Homma, Y., et al., *Clinical efficacy and tolerability of extended-release tolterodine and immediate-release oxybutynin in Japanese and Korean patients with an overactive bladder: a randomized, placebo-controlled trial*. BJU Int, 2003. 92(7): p. 741-7.
47. Herschorn, S., et al., *Tolerability of solifenacin and oxybutynin immediate release in older (> 65 years) and younger (<= 65 years) patients with overactive bladder: sub-analysis from a Canadian, randomized, double-blind study*. Curr Med Res Opin. 27(2): p. 375-82.
48. Madersbacher, H., et al., *Trospium chloride versus oxybutynin: a randomized, double-blind, multicentre trial in the treatment of detrusor hyper-reflexia*. Br J Urol, 1995. 75(4): p. 452-6.
49. Halaska, M., et al., *Controlled, double-blind, multicentre clinical trial to investigate long-term tolerability and efficacy of trospium chloride in patients with detrusor instability*. World J Urol, 2003. 20(6): p. 392-9.
50. McDonagh, M.S., et al., 2009.
51. Badlani, G.D., G. Michel, M. de La Rosette, J., *Continence. Current concepts and treatment strategies*. 2009: Springer.
52. Herschorn, S., et al., *Comparison of fesoterodine and tolterodine extended release for the treatment of overactive bladder: a head-to-head placebo-controlled trial*. BJU Int. 105(1): p. 58-66.
53. Chapple, C.R., et al., *A comparison of the efficacy and tolerability of solifenacin succinate and extended release tolterodine at treating overactive bladder syndrome: results of the STAR trial*. Eur Urol, 2005. 48(3): p. 464-70.
54. Karram, M.M., et al., *Treatment with solifenacin increases warning time and improves symptoms of overactive bladder: results from VENUS, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Urology, 2009. 73(1): p. 14-8.
55. Ohtake, A., et al., *In vitro and in vivo tissue selectivity profile of solifenacin succinate (YM905) for urinary bladder over salivary gland in rats*. Eur J Pharmacol, 2004. 492(2-3): p. 243-50.
56. Schneider, T., et al., *Signal transduction underlying carbachol-induced contraction of human*

- urinary bladder. *J Pharmacol Exp Ther*, 2004. 309(3): p. 1148-53.
57. Choo, M.S., et al., *Changes in overactive bladder symptoms after discontinuation of successful 3-month treatment with an antimuscarinic agent: a prospective trial*. *J Urol*, 2005. 174(1): p. 201-4.
 58. Thompson, J.F., *Geriatric urological disorders*. In: Koda Kimble MA, Young LL, eds. *Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs*, . 8th ed 2005, Vancouver: Applied Therapeutics, Inc.
 59. Kessler, T.M., *Re: Lower urinary tract symptoms in dementia with Lewy bodies, Parkinson disease, and Alzheimer disease*. *Eur Urol*, 2008. 54(2): p. 462-3.
 60. Biers, S.M., J.M. Reynard, and A.F. Brading, *The effects of a new selective beta3-adrenoceptor agonist (GW427353) on spontaneous activity and detrusor relaxation in human bladder*. *BJU Int*, 2006. 98(6): p. 1310-4.
 61. Sellers, D.J. and N. McKay, *Developments in the pharmacotherapy of the overactive bladder*. *Curr Opin Urol*, 2007. 17(4): p. 223-30.
 62. Chapple C, e.a., *A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study to investigate the efficacy and safety of the EP-1 receptor antagonist ONO-8539 in overactive bladder syndrome*. AUA 2011; Late-Breaking Science Forum. Presentation No. 7, 2011.
 63. Chapple, C.R., A. Patroneva, and S.R. Raines, *Effect of an ATP-sensitive potassium channel opener in subjects with overactive bladder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study (ZD0947IL/0004)*. *Eur Urol*, 2006. 49(5): p. 879-86.
 64. Khullar V, C.J., Ströberg P, Angulo J, Boerrigter P, Blauwet MB, Wooning M, *The efficacy and tolerability of mirabegron in patients with overactive bladder - results from a European-Australian Phase III trial*. Presented at the 26th Annual Congress of the European Association of Urology, Vienna, Austria, 18-22 March 2011, 2011.
 65. Nitti V, H.S., Auerbach S, Ayers M, Lee M, Martin N, *The efficacy and safety of mirabegron in patients with overactive bladder syndrome - results from a North-American Phase III trial*. . Presented at the 26th Annual Congress of the European Association of Urology, Vienna, Austria, 18-22 March 2011., 2011.
 66. Schurch, B., et al., *Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results*. *J Urol*, 2000. 164(3 Pt 1): p. 692-7.
 67. Leippold, T., A. Reitz, and B. Schurch, *Botulinum toxin as a new therapy option for voiding disorders: current state of the art*. *Eur Urol*, 2003. 44(2): p. 165-74.
 68. Doggweiler, R., *Best treatment for overactive bladder if behavioral treatment and anticholinergics fail. Onabotulinumtoxin*. *J Urol*, 2011. 185(6): p. 2023-4.
 69. Leong, R.K., S.G. De Wachter, and P.E. van Kerrebroeck, *Current information on sacral neuromodulation and botulinum toxin treatment for refractory idiopathic overactive bladder syndrome: a review*. *Urol Int*, 2010. 84(3): p. 245-53.
 70. Silva, C., et al., *Urodynamic effect of intravesical resiniferatoxin in patients with neurogenic detrusor overactivity of spinal origin: results of a double-blind randomized placebo-controlled trial*. *Eur Urol*, 2005. 48(4): p. 650-5.
 71. Govier, F.E., et al., *Percutaneous afferent neuromodulation for the refractory overactive bladder: results of a multicenter study*. *J Urol*, 2001. 165(4): p. 1193-8.
 72. Kabay, S.C., M. Yucel, and S. Kabay, *Acute effect of posterior tibial nerve stimulation on neurogenic detrusor overactivity in patients with multiple sclerosis: urodynamic study*. *Urology*, 2008. 71(4): p. 641-5.
 73. van der Pal, F., et al., *Percutaneous tibial nerve stimulation in the treatment of refractory overactive bladder syndrome: is maintenance treatment necessary?* *BJU Int*, 2006. 97(3): p. 547-50.
 74. Scheepens, W.A., et al., *Buttock placement of the implantable pulse generator: a new implan-*

Anexo III



- tation technique for sacral neuromodulation - a multicenter study. *Eur Urol*, 2001. 40(4): p. 434-8.
75. Bannowsky, A., et al., *Urodynamic changes and response rates in patients treated with permanent electrodes compared to conventional wire electrodes in the peripheral nerve evaluation test*. *World J Urol*, 2008. 26(6): p. 623-6.
76. Pathak, A.S. and S.R. Aboseif, *Overactive bladder: drug therapy versus nerve stimulation*. *Nat Clin Pract Urol*, 2005. 2(7): p. 310-1.
77. McKertich, K., *Urinary incontinence-procedural and surgical treatments for women*. *Aust Fam Physician*, 2008. 37(3): p. 122-31.
78. Monteiro L.A., S.M.M., *Custos da síndrome de bexiga hiperativa*. *Acta Urológica*, 2011. 3: p. 31-35.
79. Ganz, M.L., et al., *Economic costs of overactive bladder in the United States*. *Urology*, 2010. 75(3): p. 526-32, 532 e1-18.
80. Irwin, D.E., et al., *The economic impact of overactive bladder syndrome in six Western countries*. *BJU Int*, 2009. 103(2): p. 202-9.
81. Hashim, H. and P. Abrams, *Drug treatment of overactive bladder: efficacy, cost and quality-of-life considerations*. *Drugs*, 2004. 64(15): p. 1643-56.
82. Bailey K. L., Torigoe Y., and Z. S., *Overactive bladder cost of illness: Analysis of Medi-Cal claims.*, A. Presented at the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 5th Annual International meeting, VA. May 21-24, 2000. , Editor 2000.
83. Brown, J.S., et al., *Urinary incontinence: does it increase risk for falls and fractures? Study of Osteoporotic Fractures Research Group*. *J Am Geriatr Soc*, 2000. 48(7): p. 721-5.
84. Chancellor, M.B. and D.L. Hasenau, *Is behavioral therapy plus antimuscarinic better than drug alone to treat overactive bladder?* *Rev Urol*, 2008. 10(4): p. 306-8.
85. Cardozo, L., K.S. Coyne, and E. Versi, *Validation of the urgency perception scale*. *BJU Int*, 2005. 95(4): p. 591-6.



Associação
Portuguesa
de Urologia

Rua Nova do Almada, 95 - 3º A - 1200-288 LISBOA - Portugal
Tel. (351) 213 243 590 - Fax (351) 213 243 599
E-mail: apurologia@mail.telepac.pt - Internet: www.apurologia.pt

Urologia na Medinina Familiar - Bexiga Hiperactiva
(Tema 5)
Data: Maio 2012
Produção: Associação Portuguesa de Urologia

Conselho Directivo

Presidente: Tomé Lopes
Vice-Presidente: Arnaldo Figueiredo
Secretário Geral: Abranches Monteiro
Tesoureiro: Carlos Silva
Vogais: Miguel Ramos; Paulo Temido; João Varregoso

Patrocínio: Astellas
Design: João Pita Groz - Tel. 217 935 521 - E-mail: design@pitagroz.com
Impressão: Mário Contreiras, Lda. - Travessa do Forno aos Anjos, 31
- 1170-128 LISBOA

Uma Publicação da:



Associação
Portuguesa
de Urologia

Com o Patrocínio de:

