



with methylphenidate. *Prescrire International* 2006 Sept. Disponível em: <http://english.prescrire.org/>. Acesso em: 30.07.2009.

12. *Prescrire's Spotlight*. Hyperactivity in children with attention deficit disorder: methylphenidate only as a last resort. *Prescrire International* 2006 June. Disponível em: <http://english.prescrire.org/>. Acesso em: 29.07.2009.
13. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. *British National Formulary* 57th. ed. London: BMJ Publishing Group and APS Publishing; 2009. Disponível em: <http://www.medicinescomplete.com>. Acesso em: 30.07.2009.

14. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Methylphenidate: updated guidance on safe and effective use in ADHD. *Drug Safety Update* 2009 March; 2(8): 2-4.
15. HIS-PROD Medicamentos - Online: Histórico de Registro de Produtos e Medicamentos. São Paulo: Optionline, 2009. Disponível em <http://www.i-helps.com>. Acesso em: 09.12.2009.
16. Methylphenidate: cardiac risks. *Prescrire International* 2006 Aug; 15(84): 138. Disponível em: <http://english.prescrire.org/>. Acesso em: 29.07.2009.

## Evidência Farmacoterapêutica<sup>b</sup>

### Bromidrato de darifenacina para o tratamento de síndrome da bexiga hiperativa

Enablex® (Novartis); comprimidos revestidos de liberação prolongada, com 7,5 mg e 15 mg.<sup>1</sup>

★★ **Não Apresenta Novidade:** fármaco não oferece vantagem em relação aos existentes.<sup>c</sup>

A síndrome da bexiga hiperativa (SBH) é caracterizada por episódios de urgência, com ou sem incontinência urinária por urgência (IUU), geralmente combinada com aumento da frequência de micções (mais de oito por dia) e/ou noctúria.<sup>2,6</sup> Para receber essa designação, o distúrbio não pode ter causa conhecida; logo, devem ser descartados os referidos sinais e sintomas provocados por doença neurológica (como esclerose múltipla), diabetes melito e infecção no trato urinário.<sup>2,3</sup> Nesses casos, recomenda-se tratamento estabelecido para a doença de base e, se necessário, para os sinais e sintomas.<sup>7</sup>

A fisiopatologia da SBH ainda não foi completamente elucidada; contudo, é reconhecido o envolvimento do sistema nervoso autônomo sobre a função da bexiga e do músculo detrusor,<sup>2,3,8</sup> uma vez que os sinais e sintomas observados na SBH podem ser provocados pela hiperatividade do detrusor, a qual pode ter causa neurogênica, idiopática ou ainda ser induzida por irritação da bexiga por infecção, cálculo ou tumor.<sup>7</sup> O termo SBH usualmente se refere ao tipo idiopático de hiperatividade do detrusor.<sup>4</sup>

A prevalência da SBH varia de 16% a 45% em adultos, independente do gênero, e aumenta com o avanço da idade.<sup>2,5,8</sup> Estima-se que 33% dos indivíduos com SBH apresentam episódios de IUU,<sup>9</sup> que são mais comuns em mulheres, principalmente entre 65 e 74 anos. Em homens, é mais comum a SBH sem episódios de IUU, e a prevalência aumenta ainda na juventude, entre 25 e 34 anos.<sup>5</sup>

Os sintomas da SBH afetam a qualidade de vida no que se refere a aspectos sociais, psicológicos, físicos, domésticos, profissionais, sexuais, além de interferirem na qualidade do sono e diminuírem a autoestima.<sup>8,9</sup>

Apesar das limitações metodológicas, a aplicação de questionários que utilizam escala para avaliar a intensidade de sinais, sintomas e qualidade de vida, permite quantificar o impacto dos sintomas urinários e fornece uma medida útil para monitorar o tratamento de pacientes com SBH. Os questionários ICIQ (*International Consultation on Incontinence Questionnaire*) e KHQ (*King's Health Questionnaire*) estão entre os recomendados, pela confiabilidade que oferecem à avaliação da melhora na qualidade de vida em mulheres com incontinência urinária.<sup>10-12</sup>

O tratamento inicial da SBH baseia-se em condutas não-farmacológicas, como disciplina da bexiga e restrição do consumo de cafeína e álcool; se insuficientes, adota-se conduta farmacológica, principalmente com o uso de anticolinérgicos.<sup>2-4,8,10</sup> A contração do detrusor é regulada pela via parassimpática do sistema nervoso autônomo e mediada pela interação da acetilcolina nos receptores muscarínicos da bexiga. Os anticolinérgicos bloqueiam a ativação desses receptores e inibem a contração espontânea do detrusor sobre a bexiga.<sup>4</sup>

Receptores muscarínicos são encontrados em outros órgãos, como intestino, glândulas salivares e ducto lacrimal;<sup>3</sup> por isso, a inespecificidade de fármacos anticolinérgicos está relacionada a efeitos adversos como constipação intestinal, xerostomia, ressecamento ocular, visão borrada e náusea.<sup>2-4</sup> Na bexiga, são encontrados receptores muscarínicos M2 e M3; os M2 são mais abundantes, no entanto, é o subtipo M3 o principal responsável pela contração do órgão.<sup>8</sup> Anticolinérgicos com maior especificidade para receptores M3, e liberação prolongada, são estratégicos para melhorar a relação benefício/risco do tratamento farmacológico.<sup>4</sup>

Oxibutinina e tolterodina, primeira e segunda escolhas no tratamento da SBH, respectivamente, não são antagonistas específicos de receptores M3.<sup>13</sup> Tolterodina apresenta perfil um pouco melhor em relação aos efeitos adversos;<sup>2</sup> no entanto, oxibutinina é mais custo-efetiva.<sup>2,10</sup>

Darifenacina é um antagonista específico para receptores muscarínicos M3 que, supostamente, apresenta melhor perfil no que diz respeito aos efeitos adversos.

Os principais ensaios clínicos randomizados (ECR) que avaliaram eficácia e segurança de darifenacina no tratamento da SBH compararam-na a placebo. Como desfecho primário,

<sup>b</sup> A Seção Evidência Farmacoterapêutica é resultado do Projeto Avaliação de Medicamentos Novos no Brasil, do Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos (Cebrim). Coordenação: Dr. Rogério Hoefler. Consultores que contribuíram com esta avaliação: Dr. Carlos César Flores Vidotti, Dra. Emília Vitória da Silva, Dr. Marcus Tolentino Silva e Dr. Tarcísio José Palhano. Estagiária: Júlia Souza Vidal.

<sup>c</sup> Classificação do medicamento:

★★★★ **Novidade Terapêutica Especial:** fármaco eficaz para uma situação clínica que não possuía tratamento medicamentoso adequado.

★★★★ **Melhora Terapêutica de Interesse:** fármaco apresenta melhor eficácia e (ou) segurança em relação aos existentes.

★★★ **Utilidade Eventual:** fármaco oferece modesta vantagem em relação aos existentes. Pode ser útil em alguma situação clínica eventual.

★★ **Não Apresenta Novidade:** fármaco não oferece vantagem em relação aos existentes.

★ **Experiência Clínica Insuficiente:** os ensaios clínicos e a literatura disponível sobre o fármaco são insuficientes e não permitem estabelecer conclusões significativas.



foram avaliados: redução dos episódios de IUU/semana, parâmetros urodinâmicos e redução do tempo entre a primeira sensação de urgência e o esvaziamento da bexiga. É questionável a relevância clínica desses dois últimos desfechos.<sup>10</sup> Não foi encontrado ECR publicado que avaliasse melhora na qualidade de vida como desfecho primário.

Os ECR encontrados incluíram apenas indivíduos com SBH associada à IUU, o que limita a aplicação dos resultados na maioria dos pacientes por não apresentarem este sinal.<sup>14-19</sup>

Além disso, os ECR publicados que avaliaram a eficácia de darifenacina foram realizados em período curto (12 semanas). Como SBH é uma doença crônica, são necessários estudos com períodos mais longos. Os resultados apresentados nos ECR são estatisticamente significativos quando comparados a placebo; no entanto, os benefícios absolutos podem ser pequenos.<sup>20</sup>

O único estudo encontrado em que a darifenacina foi comparada a oxibutinina apresentou limitações metodológicas importantes que impossibilitam conclusões significativas (estudo cruzado; n = 65; tempo de tratamento de apenas 7 dias, com intervalos de 14 dias – washout).<sup>14</sup>

Em um estudo de seguimento, aberto, não-comparativo, com duração de dois anos,<sup>11</sup> foi aplicado o questionário KHQ a 716 pacientes com SBH e IUU provenientes de três ECR de 12 semanas. As doses de darifenacina empregadas foram de 7,5 ou 15 mg/dia, conforme necessidade individual. A extensão do tratamento associou-se com a manutenção da melhora já apresentada pelos pacientes ao final dos ECR. Foi observada melhora significativa dos pacientes para os desfechos: impacto da incontinência, extensão da gravidade, limitações para realizar atividades cotidianas, limitações físicas, limitações sociais e emoções.

Nos ECR analisados,<sup>14-19</sup> os efeitos adversos dose-dependentes da darifenacina mais relatados foram: xerostomia (17,5% a 95%), constipação (13,9% a 43%), dispepsia (1,7% a 12,5%) e cefaléia (0,9% a 9%).

A eficácia da darifenacina em reduzir episódios de IUU é dose-dependente, porém, os riscos de efeitos adversos também o são; para a dose de 30 mg/dia, os riscos superam os benefícios.

Uma análise independente sobre darifenacina concluiu que o fármaco apresenta pouca ou nenhuma vantagem terapêutica sobre oxibutinina, além de ser mais oneroso.<sup>21</sup> No Brasil, o custo médio para aquisição de quantidade de oxibutinina para um mês de tratamento, em comprimido de liberação imediata, é de cerca de R\$ 60,00; para darifenacina, em comprimido de liberação prolongada, o valor é de aproximadamente R\$ 153,00, ou seja, cerca de 160% mais caro.<sup>22</sup>

Enquanto não se dispuser de estudos comparativos adequados, o uso da darifenacina deve ser reservado a casos em que a primeira e a segunda linhas do tratamento de síndrome da bexiga hiperativa (oxibutinina e tolterodina) não sejam efetivas.

Última revisão: 21.09.2009

## Referências bibliográficas

- HIS-PROD Medicamentos - Online: Histórico de Registro de Produtos e Medicamentos. São Paulo: Optionline, 2009. Disponível em <http://www.ihelps.com>. Acesso em: 15.07.2009.
- Hay-Smith J, Herbison P, Ellis G, Morris A. Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2009. Oxford: Update Software. Disponível em: <http://cochrane.bireme.br/>. Acesso em: 17.07.2009.
- Nabi G, Cody JD, Ellis G, Herbison P, Hay-Smith J. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2009. Oxford: Update Software. Disponível em: <http://cochrane.bireme.br/>. Acesso em: 17.07.2009.
- Kuteesa W, Moore K. Anticholinergic drugs for overactive bladder. Australian Prescriber 2006; 29:22-24. Disponível em: <http://www.australianprescriber.com/>. Acesso em: 17.07.2009.
- Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, Abrams P, Herzog AR, Corey R, et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. World J Urol 2003; 20:327-336.
- Dicionário Médico Ilustrado Dorland. 28ª ed. São Paulo: Manole; 1999.
- Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison: Medicina Interna. 17 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2008.
- Roxburgh C, Cook J, Dublin N. Anticholinergic drugs versus other medications for overactive bladder syndrome in adults (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2009. Oxford: Update Software. Disponível em: <http://cochrane.bireme.br/>. Acesso em: 17.07.2009.
- Tubaro A. Defining overactive bladder: epidemiology and burden of disease. Urology 2004; 64 (Suppl 6A): 2-6.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Urinary Incontinence: the management of urinary incontinence in women; 2006 Oct. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/>. Acesso em 15.07.2009.
- Dwyer P, Kelleher C, Young J, Haab F, Lheritier K, Ariely R, et al. Long-term benefits of darifenacin treatment for patient quality of life: results from a 2-year extension study. NeuroUrol Urodyn 2008; 27:540-547.
- Abrams P, Kelleher C, Huels J, Quebe-Fehling E, Omar MA, Steel M. Clinical relevance of health-related quality of life outcomes with darifenacin. BJU Int 2008; 102:208-213.
- American Society of Health-System Pharmacists. AHFS Drug Information 2009. Bethesda (MD): American Society of Health-System Pharmacists; 2009.
- Chapple CR, Abrams P. Comparison of darifenacin and oxybutynin in patients with overactive bladder: assessment of ambulatory urodynamics and impact on salivary flow. Eur Urol 2005; 48:102-109.
- Chapple C, DuBeau C, Ebinger U, Rekedda L, Viegas A. Darifenacin treatment of patients ≥65 years with overactive bladder: results of a randomized, controlled, 12-week trial. Curr Med Res Opin 2007; 23(10):2347-2358.
- Haab F, Stewart L, Dwyer P. Darifenacin, an M3 selective receptor antagonist, is an effective and well-tolerated once-daily treatment for overactive bladder. Eur Urol 2004; 45(4):420-429.
- Hill S, Khullar V, Wyndaele JJ, Lheritier K. Dose response with darifenacin, a novel once-daily M3 selective receptor antagonist for the treatment of overactive bladder: results of a fixed dose study. Int Urogynecol J 2006; 17:239-247.
- Steers W, Corcos J, Foote J, Kralidis G. An investigation of dose titration with darifenacin, an M3-selective receptor antagonist. BJU Int 2005; 95:580-586.
- Zinner N, Susset J, Gittelman M, Arguinzoniz M, Rekedda L, Haab F. Efficacy, tolerability and safety of darifenacin, an M3 selective receptor antagonist: an investigation of warning time in patients with OAB. Int J Clin Pract 2006; 60(1):119-126.
- World Health Organization. Darifenacin hydrobromide for overactive bladder: what clinical advantage? WHO Drug Information 2006; 20(4): 258-259. Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s14182e/s14182e.pdf>. Acesso em: 21.09.2009.
- Therapeutics Initiative. Is newer better? News drugs for treatment of overactive bladder. Therapeutics Letter 2007 Sept-Oct; 66: 1-2. Disponível em: <http://www.ti.ubc.ca/letter66>. Acesso em 17.07.2009.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. [Página da Internet]. Lista de preços de medicamentos. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/monitora/cmed/legis/comunicados/lista\\_conformidade.pdf](http://www.anvisa.gov.br/monitora/cmed/legis/comunicados/lista_conformidade.pdf). Acesso em: 28.07.2009.