

PARECER TÉCNICO**Eficácia e Segurança da Solifenacina e Darifenacina no tratamento da Bexiga Hiperativa****RESUMO**

A síndrome da bexiga hiperativa é definida como síndrome clínica caracterizada pela disfunção do trato urinário inferior que compreende os sintomas de urgência, com ou sem urge incontinência, normalmente acompanhada de polaciúria e noctúria, na ausência de fatores metabólicos, infecciosos ou locais associados¹.Uma vez estabelecido o diagnóstico de bexiga hiperativa, tratamentos conservadores constituem a primeira linha de opções.²Existem várias drogas utilizadas para o tratamento da bexiga hiperativa. Os antimuscarínicos representam a primeira linha de tratamento medicamentoso para pacientes com bexiga hiperativa idiopática ou secundária à doença neurológica subjacente.^{3,4}

O Bromidrato de Darifenacina é um anticolinérgico seletivo aos receptores M3⁵ e o Succinato de Solifenacina é um antagonista dos receptores muscarínicos específico aos receptores M2 e M3⁶.

Este parecer teve como finalidade analisar a eficácia e segurança desses dois antimuscarínicos indicados para o tratamento da bexiga hiperativa, Bromidrato de Darifenacina e Succinato de Solifenacina.

Palavras Chaves: Bexiga Hiperativa, Eficácia, Segurança, Darifenacina, Solifenacina.

1-Pergunta de Avaliação

O Bromidrato de Darifenacina e o Succinato de Solifenacina são eficazes e seguros no tratamento da Bexiga Hiperativa?

2-Da tecnologia analisada

2.1-Descrição

Fármacos Antimuscarínicos

As contrações vesicais são decorrentes do estímulo colinérgico dos receptores muscarínicos. Cinco tipos de receptores são bem conhecidos (M1 a M5) e na bexiga encontramos os tipos M2 e M3, sendo o último o mais importante na contração do detrusor. Os anticolinérgicos ou antagonistas muscarínicos por meio de sua ação parassimpatolítica, que impede a interação da acetilcolina com o receptor inibindo a liberação deste neurotransmissor na fenda sináptica pós-ganglionar, atuam diminuindo a amplitude das contrações, aumentando o volume da primeira contração e a capacidade funcional da bexiga. São os medicamentos mais utilizados no tratamento da síndrome da bexiga hiperativa, sendo reconhecidos por sua superioridade em relação ao placebo^{7,8}. Todavia, nenhum dos fármacos atualmente disponíveis visa seletivamente os receptores muscarínicos M2 ou M3 da bexiga, onde predominam, ocasionando, por conseguinte efeitos sistêmicos desagradáveis, particularmente relacionados com a secreção salivar e função intestinal, que muitas vezes são intensos o suficiente para levar o paciente ao abandono do tratamento. Os potenciais efeitos colaterais dos fármacos antimuscarínicos incluem boca seca, turvação visual e inibição do peristaltismo intestinal, gerando constipação. Outros efeitos centrais incluem tontura, perda de memória e sonolência.⁷

2.2-Indicações

2.2.1-Bromidrato de Darifenacina⁹

-Formas Farmacêuticas e Apresentações

Está disponível em comprimidos de liberação prolongada com 7,5 mg ou 15 mg. Caixas com 14 ou 28 comprimidos.

- Indicações

Aprovado pela ANVISA para o tratamento da hiperatividade vesical (bexiga hiperativa ou instável).

- Contraindicações

É contraindicado em pacientes com:

- hipersensibilidade à darifenacina ou a qualquer um dos excipientes do produto;
- retenção urinária;
- retenção gástrica;
- glaucoma de ângulo estreito não-controlado.

- Reações Adversas

De acordo com o perfil farmacológico, as reações adversas relacionadas à droga (ADRs) em três estudos fase III (n=1069) mais comuns foram boca seca (20,2% e 35% para as doses de 7,5mg e 15mg respectivamente versus 8,0% do placebo) e constipação (14,8% e 21,0% para as doses de 7,5mg e 15mg, respectivamente versus 5,4% do placebo). Entretanto, as taxas de descontinuação devido a essas reações adversas foram baixas (boca seca: 0% e 0,9% para 7,5mg e 15mg de darifenacina, respectivamente; 0,6% e 1,2% para 7,5 mg e 15 mg, respectivamente). As reações adversas em ensaios clínicos (tabela 1) com doses de 7,5mg e 15mg de darifenacina estão listados de acordo com classes de sistemas de órgãos em MedDRA. Dentro de cada classe de sistemas de órgãos, as reações adversas estão ordenadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria correspondente à frequência utiliza a seguinte conversão (CIOMS III) também é fornecido para cada reação adversa à droga; muito frequente ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000, < 1/100$), raros ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$), incluindo relatos isolados.

A maioria das ADRs foi leve a moderada e não resultou em descontinuação para a maioria dos pacientes. A incidência de eventos adversos graves com darifenacina 7,5 mg e 15 mg, uma vez ao dia, foi similar ao placebo.

Quadro 1 – Reações adversas observadas em estudos clínicos

Infecções e infestações	
Incomum	Infecção do trato urinário
Distúrbios psiquiátricos	

Incomum	Insônia, alteração do pensamento
Distúrbios do sistema nervoso	
Comum	Dor de cabeça,
Incomum	Tontura, disgeusia, sonolência
Distúrbios oculares	
Comum	Olhos secos
Incomum	Diminuição da visão

Distúrbios vasculares	
Incomum	Hipertensão
Distúrbios respiratório, torácico e do mediastino	
Comum	Resssecamento nasal
Incomum	Dispneia, tosse, rinite
Distúrbios gastrintestinais	
Muito comum	Constipação, boca seca.
Comum	Dor abdominal, náusea, dispepsia
Incomum	Flatulência, diarreia, ulceração na boca
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	
Comum	Rash, pele seca, prurido, hiperidrose
Distúrbio renal e urinário	
Incomum	Retenção urinária, distúrbios do trato urinário, dor na bexiga
Distúrbios genitais e da mama	
Incomum	Disfunção erétil, vaginite
Distúrbios gerais e condições no local de administração	
Incomum	Edema perianal, astenia, edema de face
Investigações	
Incomum	Aumento de enzimas hepáticas (TGO e/ou TGP)
Lesões, envenenamento e complicações processuais	
Incomum	Lesão accidental

As reações adversas a seguir foram identificadas baseadas em relatos espontâneos pós-comercialização da darifenacina:

- Reações de hipersensibilidade generalizadas;
- Angioedema, com ou sem obstrução das vias aéreas

A farmacocinética da darifenacinanão foi estabelecida na população pediátrica.

2.2.2-Succinato de Solifenacina¹⁰

-Formas Farmacêuticas e Apresentações

Sua forma de apresentação são, comprimidos revestidos de 5 mg e 10 mg apresentado em caixas contendo 10 e 30 comprimidos.

-Indicações

Aprovado pela ANVISA para o alívio dos sintomas de frequência urinária, incontinência urinária ou urgência associados com uma bexiga hiperativa.

-Contra Indicações

É contra indicado em pacientes com retenção urinária, retenção gástrica, glaucoma de ângulo-estreito não controlado, e em pacientes que tenham demonstrado hipersensibilidade à substância ativa ou outros componentes do produto.

-Efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento

Devido ao efeito farmacológico da solifenacina, esta pode causar efeitos anticolinérgicos indesejáveis (em geral) de gravidade leve ou moderada. A incidência dos efeitos anticolinérgicos indesejáveis é relacionada à dose. A reação adversa mais frequentemente reportada por pacientes que utilizaram solifenacina foi boca seca. A intensidade de boca seca foi geralmente leve e que apenas ocasionalmente levou à interrupção do tratamento.

Frequência das reações adversas durante estudos clínicos:

- Reação muito comum (> 1/10): boca seca.
- Reação comum (> 1/100 e < 1/10): visão borrada, constipação, náusea, dispepsia, dor abdominal.
- Reação incomum (> 1/1000 e < 1/100): infecção do trato urinário, cistite, sonolência, disgeusia, olhos secos, secura no nariz, doenças de refluxo gastroesofágico, garganta seca, pele seca, dificuldade para urinar, fadiga, edema periférico.
- Reação rara (> 1/10000 e < 1/1000): obstrução do cólon, impactação fecal, retenção urinária.

Os seguintes eventos adversos foram relatados em associação com o uso de solifenacina na experiência mundial pós-comercialização:

- Reação rara (> 1/10000 e < 1/1000): tontura, dor de cabeça, vômito, prurido, erupção cutânea.
- Reação muito rara (< 1/10000): alucinações, estado de confusão, eritema multiforme, urticária, angioedema.
- Frequência desconhecida: reação anafilática, diminuição de apetite, hiperpotassemia, delírio, glaucoma, torsade de pointes, prolongamento no intervalo QT, fibrilação atrial, palpitação, taquicardia, disfonia, íleo paralítico, desconforto abdominal, doença hepática, teste de função hepática anormal, dermatite esfoliativa, fraqueza muscular, insuficiência renal.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

3- Bexiga Hiperativa (BH)

A síndrome da bexiga hiperativa (SBH) é definida pela Sociedade Internacional de Continência (ICS) como síndrome clínica caracterizada pela disfunção do trato urinário inferior que compreende os sintomas de urgência, com ou sem urge incontinência, normalmente acompanhada de polaciúria e noctúria, na ausência de fatores metabólicos, infecciosos ou locais associados.¹

O diagnóstico é clínico e consiste em avaliar rigorosamente os sintomas, o que é fundamental ao diagnóstico apurado. Muitos casos exigirão medidas diagnósticas complementares, como diário miccional, exames laboratoriais e de imagens, e avaliação urodinâmica para descartar doenças que justifiquem os sintomas. Quando o estudo urodinâmico é realizado, durante a cistometria, se observam contrações involuntárias do músculo detrusor mesmo estando o paciente orientado a inibi-las. A presença destas contrações caracteriza a hiperatividade do detrusor.¹¹

A prevalência de BH aumenta com a idade. Em indivíduos entre 40 e 44 anos de idade, a prevalência de BH é estimada em 3% para homens e 9% para mulheres. Em pessoas com idade igual ou superior a 75 anos, a prevalência aumenta para 42% nos homens e para 31% nas mulheres. No Brasil, foi realizada pesquisa na cidade de Porto Alegre com 846 indivíduos entre 15 e 55 anos que responderam a questionário autoaplicável. A prevalência global foi de 18,9% – nos homens 14% e nas mulheres 23,2%. Somente 27,5% dos indivíduos com BH relataram já ter consultado médico por causa do problema.¹²

Basicamente podemos dividir as causas em três grupos: congênitas, adquiridas e idiopáticas. Entre as causas congênitas situam-se a maioria dos defeitos congênitos do tubo neural, como lipocèle, meningomielocele, espinha bífida, agenesias sacrais e lesões espinhais ocultas. Nas causas adquiridas, temos as traumáticas (trauma crânio-encefálico, trauma raquimedular, lesões de nervos periféricos), infecciosas (meningites, mielites), doenças degenerativas (esclerose múltipla, GuillainBarré, tumores), doenças vasculares (acidente vascular cerebral, diabetes) e doenças inflamatórias. Outras causas de BH são pós-cirúrgicas (neurocirurgias e cirurgias pélvicas) e pós radioterapia (para tratamento de tumores ginecológicos, urológicos ou coloproctológicos). Existe um grupo de pacientes em que nenhuma causa é identificada, sendo denominada causa Idiopática.¹³

Tratamento conservador é a primeira linha de conduta para BH e divide-se em medicação oral, reabilitação do assoalho pélvico e terapia comportamental. A associação desses tratamentos parece ser mais efetiva que cada um isoladamente, principalmente em mulheres. A 4thInternationalConsultationonIncontinence (2010) recomenda a terapia comportamental como abordagem de 1^a linha na incontinência¹⁴.

Os antimuscarínicos representam a primeira linha de tratamento medicamentoso para pacientes com bexiga hiperativa idiopática ou secundária à doença neurológica subjacente.^{3,4} Estímulo dos receptores muscarínicos pós-ganglionares do detrusor pela acetilcolina é, em última análise, responsável pela contração vesical. Agentes anticolinérgicos atuam nos receptores muscarínicos inibindo a contratilidade do detrusor. Cinco tipos de receptores muscarínicos são bem conhecidos (M1 a M5) e na bexiga encontramos os tipos M2 e M3, sendo o último o mais importante na contração do detrusor. Outros sítios ricos de receptores muscarínicos são glândulas salivares,

lacrimais e sudoríparas e sistemas digestivo, cardiovascular e nervoso central. Efeitos adversos de medicação anticolinérgica derivam de sua ação pouco específica sobre receptores muscarínicos e destacam-se boca seca, obstipação intestinal e confusão mental.⁷

Os principais medicamentos anticolinérgicos são:

- Oxibutinina: primeira medicação a ser usada em grande escala, tornou-se referência para comparação com outros medicamentos. Age nos receptores M1, M3 e M4 e também tem propriedades anestésicas e antiespasmódicas.¹⁵

- Tolterodina: ação mais intensa no detrusor do que nas glândulas salivares. Sua maior seletividade lhe confere um melhor perfil de tolerabilidade.^{15,16}

- Trospium: amina quartenária que não atravessa a barreira hematoencefálica. Afinidade para receptores M1 e M3.¹⁷

- Fesoterodina: alguns estudos mostraram efeito superior à tolterodina. Não disponível no Brasil.⁷

- Darifenacina: é anticolinérgico seletivo aos receptores M3 do que as demais de sua classe, reduzindo os efeitos secundários ao bloqueio dos receptores M1 e M2.⁵ Penetra pouco a barreira hematoencefálica, aspecto útil especialmente em idosos.¹⁸

- Solifenacina: é antagonista dos receptores muscarínicos específico aos receptores M2 e M3, com longa duração de ação, o que permite uma dose única diária.⁶

- Imidafenacin (KRP-197 / ONO-8025): é o mais recente antimuscarínica (AM) desenvolvido para o tratamento de síndrome da bexiga hiperativa e, no momento, é comercializado apenas no Japão. Este composto foi desenvolvido para melhorar a tolerabilidade da terapia AM por se ligar especificamente ao receptor do subtipo M3, limitando, assim, os efeitos adversos indesejáveis.²²

4-Evidências

4.1 Bromidrato de Darifenacina

Micromedex (drugdex)¹⁹

A base de dados *Drugdex*, aponta que a darifenacina é um antiespasmódico urinário indicado para o tratamento da disfunção do músculo da bexiga (hiperativa), com recomendação: Classe IIb Nível de Evidência Categoria B pela classificação de OXFORD.

Os resultados de um estudo multicêntrico, duplo cego, placebo controlado, indicam que a darifenacina é bem tolerada e melhora os sintomas associados com a bexiga hiperativa (BH). Neste estudo, os pacientes (n = 561; 85% do sexo feminino, 19 a 88 anos de idade) com sintomas de BH

por mais de 6 meses foram randomizados para liberação controlada uma vez ao dia, por via oral, de darifenacina, 3,75, 7,5, ou 15 miligramas (mg) ou placebo durante 12 semanas. Em relação ao objetivo primário deste estudo, darifenacina reduziu o número de episódios de incontinência por semana a partir do basal de 67,7%, na dose de 7,5 mg e 72,8%, na dose de 15 mg em comparação com 55,9% com placebo ($p = 0,010$ e $p = 0,017$, respectivamente, vs placebo). Além disso, em comparação com o placebo, a darifenacina 7,5 mg e 15 mg, respectivamente, melhorou significativamente a frequência urinária (ambos p inferior a 0,001), a capacidade da bexiga, a frequência de urgência (p inferior a 0,001, $p = 0,005$), a gravidade da urgência (p inferior a 0,001, $p = 0,002$), e o número de episódios de incontinência. Darifenacina não reduziu significativamente a freqüência de despertares noturnos relacionados com BH em comparação com placebo. No entanto, este estudo não foi desenhado para detectar isso. Os efeitos adversos mais comuns relatados foram boca seca discreta a moderada e constipação.⁵

Em outro estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, os pacientes ($n = 439$; 85% do sexo feminino, de 21 a 88 anos) com sintomas da BH por mais de seis meses foram randomizados para receber darifenacina 7,5, 15, ou 30 miligramas (mg) por liberação prolongada, via oral uma vez ao dia ou placebo. Comparado com o placebo, a darifenacina 7,5 e 15 mg diminuiu significativamente o número de episódios de incontinência por semana (-46% vs até -77%, respectivamente; p inferior a 0,007) e a frequência de despertares noturnos relacionadas com BH (-3,6% versus cerca de -23%, respectivamente; p inferior a 0,03) após 12 semanas de terapia.²⁰

Os resultados de uma análise conjunta dos três, estudos duplo-cegos, controlados por placebo de fase III indicam que darifenacina é bem tolerado e eficaz para aliviar os sintomas associados com bexiga hiperativa (BH). Nesses estudos, os pacientes ($n = 1049$; 85% do sexo feminino, 19 a 88 anos) com BH por mais de 6 meses, foram randomizados para darifenacina 7,5 ou 15 miligramas de liberação controlada oral, uma vez ou placebo. Após 12 semanas de tratamento, ambas as doses de darifenacina melhorou significativamente a freqüência urinária/dia, a capacidade da bexiga, frequência de urgência/dia, e episódios de incontinência. Além disso, a darifenacina aumentou significativamente o número de pacientes que alcançaram uma redução maior ou igual a 50% em episódios de incontinência/semana (7,5 mg, 66%; 15 mg, 70%; p inferior a 0,001 vs placebo). Os efeitos adversos mais comuns relatados foram boca seca e constipação.²¹

Pubmed

A Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada²³ em 2012 a fim de fornecer diretrizes para a farmacoterapia da síndrome da bexiga hiperativa (SBH), realizou uma busca ativa na literatura

(The Cochrane Library e Medline) em artigos publicados de 1950 até a 2010, relacionado a eficácia clínica e segurança da farmacoterapia para SBH, com drogas anticolinérgicas individuais. Os artigos de revisão sobre SBH refratária também foram examinados. Os resultados foram restritos a revisões sistemáticas, estudos controlados/ensaios clínicos controlados e estudos observacionais. Classificaram os anticolinérgicos como a farmacoterapia de primeira linha para SBH

, porém alertando quanto aos efeitos adversos, sugerindo selecionar a terapia com base em parâmetros individuais do paciente. Quanto à avaliação da darifenacina, esta pode ser oferecida como tratamento para a síndrome de bexiga hiperativa, uma vez que está associada com a melhora clínica objetiva em 12 semanas. (Recomendação I-A). Darifenacina é uma escolha anticolinérgica adequada para pacientes com síndrome da bexiga hiperativa com disfunções cardíacas pré-existentes ou disfunção cognitiva. (I-B).

Concluíram também que a Solifenacina pode ser utilizada como tratamento para a síndrome de bexiga hiperativa, uma vez que está associada com a melhora clínica objetiva significativamente em 12 semanas. (I-A.). Solifenacina pode ser uma escolha anticolinérgica adequada para idosos com síndrome de bexiga hiperativa ou pacientes com disfunção cognitiva pré-existente. (I-B).²³

Khullar e colaboradores²⁴ (2011) em um ensaio clínico avaliou a eficácia e segurança de 1.059 pacientes (19-88 anos, 85% mulheres) que foram randomizados para darifenacina 7,5 ou 15 mg uma vez ao dia ou placebo combinado em três estudos duplo-cegos de 12 semanas. Os pacientes completaram diários de sintomas urinários eletrônicos (número de micções/dia; episódios de incontinência/dia; episódios de urgência/dia). Estatisticamente, melhorias significativas foram observadas em todos os sintomas de BH (exceto despertares noturnos), tanto para darifenacina de 7,5 quanto de 15mg, versus placebo na semana 2, com maiores melhorias com 6 e 12 semanas. Ambas as doses de darifenacina melhoraram significativamente todos os sintomas de BH já a partir do 6º ao 8º dia versus placebo. Concluíram que a darifenacina de 7,5 e 15 mg reduziu significativamente os sintomas de BH ao longo do estudo e que o início rápido de efeito é desejável para pacientes com BH e útil para seu manejo clínico.

Cochrane Library

Um estudo multicêntrico²⁵, prospectivo, randomizado, comparativo e aberto foi realizado em quatro centros por ginecologistas e urologistas eslovenos. Um total de 77 pacientes do sexo feminino com Bexiga Hiperativa foram randomizados para receberem solifenacina 5 mg ou darifenacina 7,5 mg, uma vez ao dia. As medidas do estudo consistiram de mudanças nos sintomas da BH e qualidade de vida (QV) com avaliações após 1 e 3 meses de tratamento. Ambos os grupos de tratamento

mostraram uma redução em todos os sintomas de BH, mas com nenhuma diferença notável sendo visto entre os dois grupos. O grupo em uso de Solifenacina apresentou estatisticamente, maiores melhorias na qualidade de vida, melhor satisfação do tratamento global, com uma diminuição da incidência de boca seca após 3 meses de tratamento, em comparação ao grupo com darifenacina. Este estudo demonstra resultados iniciais interessantes e indica que estas duas drogas têm um perfil diferente, que pode conferir uma vantagem para os pacientes, mas novos estudos metodologicamente rigorosos comparando o uso de Solifenacina e Darifenacina na BH são necessários para estabelecer as diferenças entre esses medicamentos por períodos mais longos de tratamento.²⁵

4.2 Succinato de Solifenacina

Micromedex (drugdex)²⁶

A base de dados *Drugdex*, aponta que a Solifenacina é um antiespasmódico urinário indicado para o tratamento da disfunção do músculo da bexiga (hiperativa), com sintomas de urgência, com urge incontinência e frequência urinária. Recomendação: Classe IIb Nível de Evidência Categoria B pela classificação de OXFORD.

Em um estudo multicêntrico²⁷, randomizado, duplo-cego, ensaio clínico fase IIIa, 1.077 pacientes receberam por 2 semanas, simples-cego, placebo em uma rodada no período, seguido de tratamento com 5 mg de solifenacina (n = 279) ou 10 mg (n = 269) uma vez por dia, tolterodina 2 mg duas vezes por dia (n = 263), ou placebo (n = 267) durante 12 semanas. Após a fase de tratamento de 12 semanas, houve uma diminuição de 33% na urgência (episódios/24 horas) em doentes que receberam placebo, e uma pequena diminuição, estatisticamente insignificante (-38%, p = 0,0511) em doentes que receberam tolterodine. Houve diminuição estatisticamente significativa de episódios de urgência/24 horas em doentes que receberam solifenacina5 ou 10 mg (-52% e -55%, respectivamente, ambos p inferior a 0,001). Também houve diminuição estatisticamente significativa do número de episódios de incontinência de urgência em pacientes que receberam solifenacina5 e 10 mg (-1,41; p = 0,002 e -1,36; p = 0,0028). A percentagem de doentes que interromperam o tratamento devido a efeitos adversos foi de 3,7% no grupo do placebo, 3,2% e 2,6% no solifenacina5 e 10 mg, respectivamente. As reações adversas mais comuns foram boca seca, constipação e visão turva.

Outro Estudo multicêntrico²⁸, fase II, duplo-cego, placebo e dose de tolterodine controlados, foi por 2 semanas, conduzido simples-cego numarodada. Dos 279 pacientes examinados, 225 homens e mulheres (idade 53-59 anos) foram randomizados para receber tolterodine de liberação imediata de 2 miligramas (mg) duas vezes ao dia (n = 37), solifenacina 2,5 mg (n = 41), 5 mg (n = 37), 10 mg (n

= 35), ou 20 mg (n = 37) uma vez por dia, ou placebo (n = 38) durante 4 semanas. O objetivo primário do estudo foi as mudanças a partir do basal até semana 4 do número de esvaziamentos vesicais / 24 horas. O número de esvaziamentos vesicais/24 horas mostrou uma melhora estatisticamente significativa para os pacientes que receberam solifenacina 5, 10 ou 20 mg por dia (p inferior a 0,05). Solifenacina 2,5 mg por dia não foi significativamente diferente do placebo. A eficácia de todos os parâmetros com solifenacina foi relacionado com a dose. Também houve menores episódios de urgência ou incontinência com solifenacina do que com tolterodine ou placebo. O efeito adverso mais proeminente era a boca seca, que foi mais frequente com solifenacina 20 mg (38%), seguido de 2 mg de tolterodina (24%), e solifenacina 5 e 10 mg (14%). A constipação ocorreu em 19% dos pacientes que receberam 20 mg de solifenacinae dispepsia em 16% dos que receberam esta dose. Todos os efeitos adversos foram leves a moderados, e teve uma baixa taxa de descontinuação da terapia.

Cochrane Library

O estudo VENUS²⁹ (VESICARE Efficacy and Safety in Patients with Urgency Study) foi de 12 semanas, randomizado, duplo-cego, placebo controlado de uso de solifenacina (5 ou 10 mg / dia, dose flexível) em 707 pacientes com BH. O objetivo primário foi comparar a alteração média do início para o final do estudo, dos episódios de urgência / dia utilizando diariomccional por 3 dias. No total, 158/707 (22,3%) pacientes no conjunto de análise completa (FAS) relataram sintomas de Bexiga Hiperativa grave. A Solifenacina reduziu significativamente os episódios de urgência/dia versus placebo no subgrupo grave (-4,6 vs -3,1, $p = 0,1150$), semelhante à redução significativa observada no FAS (-3,9 vs -2,7, $p < 0,0001$). Eventos adversos novos do tratamento foram principalmente leve / moderado, e alguns pacientes tomando solifenacina ou placebo interromperam o tratamento no subgrupo grave (4,5% vs. 6,5%) ou FAS (6,5% vs. 4,6%). Limitações principais são que VENUS não foi desenhado para detectar diferenças de tratamento em subgrupos, e que a falta de uma definição padronizada de gravidade dos sintomas da bexiga hiperativa pode limitar a generalização dos resultados. Os autores concluíram que os pacientes com sintomas graves de BH mostraram melhora objetiva e subjetiva dos sintomas, nos sintomas mais incômodos, na saúde relacionada com qualidade de vida (HRQL) e severidade da urgência com solifenacina semelhante ao conjunto de análise completa (FAS). Solifenacina também foi bem tolerado neste subgrupo.

Kaplan e colaboradores³⁰ (2010) apresentaram uma análise post hoc de conclusões baseadas nos resultados relatados pelo paciente (PROs) do subgrupo de homens sem obstrução presumida da saída da bexiga (BOO) a partir de dois grandes estudos, independente, aberto, de solifenacina . Indivíduos com BH por 3 meses ou mais, receberam doses flexíveis de solifenacina durante 12

semanas. No início e em um intervalo de 4 semanas, os pacientes completaram o Escore de Percepção do paciente de bexiga condicional (PPBC) e questionário de Bexiga Hiperativa (OAB-q). No início do estudo, os escores PPBC médios foram semelhantes em ambos os estudos e indicativo de problemas moderados a graves. Após 12 semanas de solifenacina, escores médios de PPBC melhoraram significativamente ($p <0,0001$); valores foram sugestivos de problemas menores a moderados. Escores médios no questionário de Bexiga Hiperativa (OAB-q) também foram significativamente melhores após Solifenacina (valores de $p <0,001$). Em homens sem presumida obstrução da saída da bexiga (BOO), solifenacina melhorou significativamente as medidas nos resultados relatados pelo paciente de sintoma incômodo, saúde relacionados com qualidade de vida e percepção global de problemas de bexiga. Concluíram que os resultados destes dois estudos suportam a utilização de solifenacina como uma opção de tratamento bem tolerado e eficaz para proporcionar alívio dos sintomas em homens com BH sem obstrução da saída da bexiga.

Pubmed

Em um estudo³¹ (2012) randomizado, duplo cego, placebo-controlado, com o objetivo de avaliar a eficácia, tolerabilidade e segurança de solifenacina uma vez ao dia; Oresković e colaboradores, após um período de simples cego de 2 semanas com placebo, randomizaram os pacientes que se queixaram de sintomas de Bexiga Hiperativa por pelo menos 6 meses, para 4 semanas de solifenacina na dose de 5 mg uma vez ao dia ou placebo. 171 pacientes foram incluídos no estudo e 157 pacientes completaram o estudo. Pacientes com solifenacina tiveram melhora significativamente das micções por 24 horas após a primeira semana de tratamento ($1,75 +/- 2,64 +/- 0,63$ vs. $0,48$; $p <0,001$), e depois de quatro semanas ($1,56 +/- 2,71 +/- 0,58$ vs. $0,45$, $p <0,001$) em comparação com o grupo placebo. A média do número de episódios de urgência em 24 horas diminuíram significativamente em pacientes com solifenacina em comparação com o placebo após a primeira semana ($5,75 +/- 1,43 +/- 0,65$ vs. $6,65$; $p <0,001$), e depois de quatro semanas de tratamento ($5,77 +/- 1,33$ vs $6,54 +/- 0,50$, $p <0,001$). Solifenacina também foi significativamente mais eficaz do que o placebo na redução do número médio de episódios de urgência grave desde o início até o final ($5,83 +/- 1,16$ vs. $6,48 +/- 0,50$, $p <0,001$). Em comparação com as mudanças obtidos com placebo, os episódios de frequência urinária foram significativamente reduzidas após a primeira semana ($0,3$ vs. $-0,5$, $p <0,001$) e quatro semanas do período de seguimento em pacientes tratados com solifenacina ($0,19$ vs $-0,15$, $p <0,001$). Episódios de noctúria foram significativamente reduzidos em doentes tratados com solifenacina após a primeira semana ($0,3$ vs $-0,5$, $p <0,001$), e depois de quatro semanas de tratamento ($0,45$ vs $-0,50$, $p <0,001$). O número de episódios de incontinência também diminuiu significativamente no grupo solifenacina comparado ao grupo

placebo após a primeira semana (1,06 +/- 0,57 vs. 2,74 +/- 0,47, p <0,001) e no seguimento de quatro semanas (0,96 +/- 0,57 vs. 2,75 +/- 0,43, p <0,001). Os efeitos adversos mais comuns com solifenacina foram boca seca e constipação. Os efeitos adversos foram de gravidade leve a moderada. A taxa de interrupção devido a efeitos adversos foi de 4,5% -6,7% com solifenacina e 3,8% -6,1% com o placebo, respectivamente. De acordo com a avaliação subjetiva, foi conseguida uma melhoria significativa em 71 (92,21%) dos doentes tratados com solifenacina e em 68 (85%) dos pacientes tratados com placebo, não houve alteração nos sintomas de BH em comparação com os valores basais. Os autores concluíram que a solifenacina é uma alternativa de tratamento seguro e eficaz para pacientes com sintomas de bexiga hiperativa.

5- Informações econômicas³²

Medicamento	Posologia padrão	Custo unitário (R\$)	Custo mensal por paciente (R\$)
Darifenacina 7,5 mg comprimido	7,5mg/dia	7,50	225,00
Solifenacina 5mg comprimido	5mg/dia	2,53	75,90
Outros anticolinérgicos			
Oxibutinina 5mg comprimido	5mg/dia	0,43	12,90
Tolterodina 4mg	4mg/dia	8,62	258,60

6-Discussão

As tecnologias estudadas possuem particularidades no que tange areações adversas, mecanismo de ação, e elementos que dificultam a adesão ao tratamento. Tais fatores dificultam a escolha dentre as drogas em questão.

A Darifenacina é um anticolinérgico seletivo aos receptores M3 do que as demais de sua classe, reduzindo os efeitos secundários ao bloqueio dos receptores M1 e M2.⁵ Penetra pouco a barreira hematoencefálica, aspecto útil especialmente em idosos¹⁸ e também adequada para pacientes com síndrome da bexiga hiperativa com disfunções cardíacas pré-existentes ou disfunção cognitiva²³.

A Solifenacina é um antagonista dos receptores muscarínicos específico aos receptores M2 e M3, com longa duração de ação, o que permite uma dose única diária e pode ser uma escolha anticolinérgica adequada para idosos com síndrome de bexiga hiperativa ou pacientes com disfunção cognitiva pré-existente.²³

Pelo Drugdex, devido a seus graves efeitos adversos, são classificadas como Classe IIb Nível de Evidência Categoria B pela classificação de OXFORD

7-Conclusão

A literatura consultada nesta pesquisa aponta os anticolinérgicos como a primeira linha de tratamento medicamentoso para pacientes com BH idiopática ou secundária à doença neurológica subjacente. No entanto tais apontamentos baseiam-se em estudos que determinam a eficácia destas drogas a partir da comparação com placebo. Ademais, tais evidências não exploram intensamente a superioridade entre os anticolinérgico, dificultando o processo de escolha do melhor agente.

Considerando que as drogas incorporadas no SUS visam o acesso universal e igualitário e que para tanto, a segurança, eficácia comprovada, estudos a longo prazo e custo de tratamento devem ser considerados de forma a garantir o uso racional das tecnologias e a sustentabilidade do sistema, esta equipe entende que a incorporação das drogas estudadas, a saber, solifenacina e darifenacina não é a mais prudente decisão a ser tomada no momento diante das considerações apresentadas.

8-Recomendação

Portanto, frente ao exposto, esta equipe técnica não recomenda a incorporação na RESME das drogas SOLIFENACINA e DARIFENACINA.

9-Referências

- 1- Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *NeuroUrolUrodyn*2002;21:167-78.
- 2- Burgio KL, Locher JL, Goode PS. Combined behavioral and drug therapy for urge incontinence in older women. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:370-4.
- 3- Kennelly MJ, Devoe WB. Overactive bladder: pharmacologic treatments in the neurogenic population. *RevUrol* 2008 Summer;10:182-91.
- 4- Stöhrer M, Blok B, Castro-Diaz D, Chartier-Kastler E, Del Popolo G, Kramer G, et al. EAU guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. *EurUrol* 2009;56:81-8.
- 5- Haab F, Stewart L, Dwyer P. Darifenacin, an M3 selective receptor antagonist, is an effective and well-tolerated once-daily treatment for overactive bladder. *EurUrol*2004;45:420-9.
- 6- Cardozo L, Lisec M, Millard R, van Vierssen Trip O, Kuzmin I, Drogendijk TE, et al. Randomized, double-blind placebo controlled trial of the once daily antimuscarinic agent solifenacina succinate in patients with overactive bladder. *J Urol* 2004;172(5 Pt 1):1919-24.
- 7- Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, Muston D, Bitoun CE, Weinstein D. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. *EurUrol*2008;54:543-62.
- 8- Herbison P, Hay-Smith J, Ellis G, Moore K. Effectiveness of anticholinergic drugs compared with placebo in the treatment of overactive bladder: systematic review. *BMJ* 2003;326:841-4.

- 9- ANVISA. Bulário eletrônico. Enablex, Novartis Biociencia SA, 2014. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp#
- 10- ANVISA. Bulário eletrônico. Vesicare, Astellas Pharma Europe B.V, 2014. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp#
- 11- Girão MJBC, Sartori MGF, Baracat EC, de Lima GR. Cirurgia Vaginal e Uroginecologia. In: Ribeiro RM, de Rossi P, Barros JP. Hiperatividade do Detrusor. São Paulo: Artes Médicas; 2002. p. 135-41.
- 12- Teloken C, Caraver F, Weber FA, Teloken PE, Moraes JF, Sogari PR. Overactive bladder: Prevalence and implications in Brazil. Eur Urol. 2006;49:1087-92.
- 13- Ouslander JG. Management of overactive bladder. N Engl J Med. 2004;350(8):786-99.
- 14- 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. NeurourolUrodyn. 2010; 29(1): p. 213-40.
- 15- Madhuvarata P, Cody JD, Ellis G, Herbison GP, Hay-Smith EJ. Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults. Cochrane DatabaseSystRev2012;1:CD005429.
- 16- Muhlstein J, Deval B. Anticholinergic drugs in overactive bladder. GynecolObstetFertil. 2008;36:90-6.
- 17- Zinner N, Gittelman M, Harris R, Susset J, Kanelos A, Auerbach S; Trospium Study Group. Trospium chloride improves overactive bladder symptoms: a multicenter phase III trial. J Urol2004;171(6 Pt 1):2311-5.
- 18- Kay G, Crook T, Rekeda L, Lima R, Ebinger U, Arguinzoniz M, et al. Differential effects of the antimuscarinic agents darifenacin and oxybutynin ER on memory in older subjects. EurUrol 2006;50:317-26.
- 19- http://www-micromedexsolutions-com.ez52.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/ND_T/evidenceexpert/ND_PR/evidenceexpert/CS/6FCDC0/ND_AppProduct/evidenceexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/5201A0/ND_PG/evidenceexpert/ND_B/evidenceexpert/ND_P/evidenceexpert/PFActionId/evidenceexpert.DisplayDrugdexDocument?docId=928355&contentSetId=100&title=Darifenacin+Hydrobromide&servicesTitle=Darifenacin+Hydrobromide
- 20- Khullar V: Darifenacin, an M3 selective receptor antagonist, reduces the frequency of nocturnal awakening, an important symptom of overactive bladder (abstract 5167). Presented at the American Urology Association Annual Meeting; San Francisco, CA, USA., May 8-13, 2004.
- 21- Chapple CR: Darifenacin is well tolerated and provides significant improvement in the symptoms of overactive bladder: A pooled analysis of phase III studies (abstract 1528). Presented at the American Urology Association Annual Meeting; San Francisco, CA, USA, May 8-13, 2004.
- 22- Leone Roberti Maggiore U, Scala C, Venturini PL, Ferrero S. Imidafenacin for the treatment of overactive bladder.Expert OpinPharmacother. 2013 Jul;14(10):1383-97. doi: 10.1517/14656566.2013.796930. Epub 2013 May 6. Review. Erratum in: Expert OpinPharmacother. 2014 Feb;15(2):301. PMID: 23641864
- 23- GeoffrionR;Treatments for overactive bladder: focus on pharmacotherapy. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada.JObstetGynaecol Can. 2012 Nov;34(11):1092-101. PMID: 23231848
- 24- Khullar V, Foote J, Seifu Y, Egermark M. Time-to-effect with darifenacin in overactive bladder: a pooled analysis.IntUrogynecol J. 2011 Dec;22(12):1573-80. doi: 10.1007/s00192-011-1522-0. Epub 2011 Oct 18. PMID: 22006023

- 25- But I, Goldstajn MS, Oresković S. Comparison of two selective muscarinic receptor antagonists (solifenacina and darifenacina) in women with overactive bladder-the SOLIDAR study. *Coll Antropol*. 2012 Dec;36(4):1347-53.
- 26- http://www-micromedexsolutions-com.ez52.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/ND_T/evidenceexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/61256F/ND_AppProduct/evidenceexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/817B5C/ND_PG/evidenceexpert/ND_B/evidenceexpert/ND_P/evidenceexpert/PFActionId/evidenceexpert.DisplayDrugdexDocument?docId=928348&contentSetId=100&title=Solifenacin+Succinate&servicesTitle=Solifenacin+Succinate
- 27- Chapple CR, Rechberger T, Al-Shukri S, et al: Randomized, double-blind placebo- and tolterodine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacina in patients with symptomatic overactive bladder. *BJU International* 2004a; 93:303-310.
- 28- Chapple CR, Arano P, Bosch JLHR, et al: Solifenacina appears effective and well tolerated in patients with symptomatic idiopathic detrusor overactivity in a placebo- and tolterodine-controlled phase II dose-finding study. *BJU International* 2004; 93:71-77.
- 29- Serels SR, Toglia MR, Forero-Schwanhaeuser S, He W. Impact of solifenacina on diary-recorded and patient-reported urgency in patients with severe overactive bladder (OAB) symptoms. *Curr Med Res Opin*. 2010 Oct;26(10):2277-85. doi: 10.1185/03007995.2010.509582. PMID:2070777.
- 30- Kaplan SA, Goldfischer ER, Steers WD, Gittelman M, Andoh M, Forero-Schwanhaeuser S. Solifenacina treatment in men with overactive bladder: effects on symptoms and patient-reported outcomes. *Aging Male*. 2010 Jun;13(2):100-7. doi: 10.3109/13685530903440408. PMID: 20001469
- 31- Oresković S, But I, Banović M, Goldstajn MS. The efficacy and safety of solifenacina in patients with overactive bladder syndrome. *Coll Antropol*. 2012 Mar;36(1):243-8. PMID: 2281627.
- 32- Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preço em Saúde. [Internet]. Disponível em: <http://aplicacao.saude.gov.br/bps/visao/consultaPublica/relatorios/geral/index.jsf>.

Conflito de interesse

A equipe de revisão técnica declara não ter nenhum conflito de interesse com relação ao medicamento aqui estudado.

Coordenação do trabalho: Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica do Estado de Mato Grosso (CPFT-MT).

Equipe de trabalho:

Dorlene Goes Fernandez; Fernando Augusto Leite de Oliveira; Helder Cássio de Oliveira; Ivo Antonio Vieira; Kelli Carneiro de Freitas Nakata; Lucí Emilia Grzybowski de Oliveira; Luisa Daige Marques; Marcelo Maia; Maria LuisaTrabachin Gimenes; Neyres Zínia Taveira de Jesus; Sabrina Monteiro Tosoncin da Silva.

Revisão Técnica: Kelli Carneiro de Freitas Nakata; Luisa Daige Marques; Maria LuisaTrabachin Gimenes.

Consultor técnico: Ivo Antonio Vieira.

9- ANEXOS DARIFENACINA

A) ESTRATÉGIA DE BUSCA PARA DARIFENACINA

Descritores	Base	Número de estudos	Número de estudos selecionados	Outros critérios usados na seleção
(("darifenacin"[Supplementary Concept] OR "darifenacin"[All Fields]) AND efficacy[All Fields]) AND ("2010/03/31"[PDat] : "2015/03/27"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])	Pubmed	12	2	Últimos 5 anos; Estudos em humanos. Data da busca: 27/03/2015.
Darifenacin Solifenacin	http://www-micromedexsolutions-com.ez52.periodicos.capeces.gov.br/micromedex2/librarian/ND_T/evidenceexpert/ND_PR/evidenceexpert/CS/6FCDC0/ND_AppProduct/evidenceexpert/D_UPLICATIONSHIELDSYNC/5201A0/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DisplayDrugdexDocument?docId=928355&contentSetId=100&title=Darifenacin+Hydrobromide&servicesTitle=Darifenacin+Hydrobromide	Não se aplica	Não se aplica	Therapeutic Uses Data da busca 27/03/2015.
tw:(darifenacin) AND				Últimos 5 anos; estudos em

(instance:"regional") AND (collection:"02-cochrane") AND mj:"BexigaUrináriaHiperativa") AND limit:"humans")	The Cochrane Library	2	1	humanos. Data da busca: 24/03/2014.
---	----------------------	---	---	--

B) RESUMO DA REVISÃO SISTEMÁTICA SELECIONADA - DARIFENACINA

Estudo	Objetivo do estudo	Desfechos utilizados	Comparadores	Resultados	Conclusões
Geoffrion R; Treatments for overactive bladder: focus on pharmacotherapy. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. J Obstet Gynaecol Can. 2012 Nov; 34(11):1092-101. PMID: 23231848	Fornecer diretrizes para a farmacoterapia da síndrome da bexiga hiperativa.	O desfecho principal foi a melhora clínica e os efeitos adversos.	Comparação das drogas anticolinérgicas individuais.	Os resultados foram restritos a revisões sistemáticas, estudos controlados/ensaios clínicos controlados e estudos observacionais. Pesquisas foram atualizadas em uma base regular e incorporadas na diretriz de 2010. Os anticolinérgicos são o sustentáculo da farmacoterapia para BH. Provas de sua eficácia é em grande parte derivada da fase III de ensaios de curto prazo de drogas randomizados. Resposta ao Placebo é forte, e dados de longo prazo de seguimento e de resultado subjetivos do paciente estão faltando.	Cuidadores precisam ser bem familiarizados com os efeitos colaterais de medicamentos anticolinérgicos. Deve-se selecionar a terapia com base em parâmetros individuais do paciente. A darifenacina pode ser oferecida como tratamento para a síndrome de bexiga hiperativa, uma vez que está associada com a melhora clínica objetiva significativa com 12 semanas. (I-A) Darifenacina é um anticolinérgico adequado para pacientes com síndrome da bexiga hiperativa com preocupações cardíacas pré-existentes ou disfunção cognitiva. (I-B)
Khullar V, Foote J, Seifu Y, Egermark M. Time-to-effect with darifenacin in overactive bladder: a pooled analysis. Int Urogynecol J. 2011 Dec; 22(12):1573-80. doi: 10.1007/s00192-011-1522-0. Epub 2011 Oct 18. PMID: 22006023	Avaliar o tempo para o efeito da darifenacina em pacientes com bexiga hiperativa (BE).	Melhora dos sintomas urinários com darifenacina na BH.	Pacientes randomizados para darifenacina 7.5 ou 15 mg uma vez ao dia ou placebo combinado em três estudos duplo-cegos de 12 semanas.	Estudo com 1.053 pacientes. Foram observadas melhorias estatisticamente significativas em todos os sintomas da BH (exceto despertares noturnos), para ambas as doses de darifenacina versus placebo na semana 2, com mais melhorias na 6 ^a e 12 ^a semanas. Ambas as doses de darifenacina melhorou significativamente todos os sintomas da BH versus placebo.	A darifenacina 7,5 e 15 mg reduziu significativamente os sintomas de BH ao longo do estudo. O início rápido de efeito é desejável para pacientes com BH e útil para seu manejo clínico.
But I, Goldstajn MS, Oresković S. Comparison of two-selective muscarinic receptor antagonists	O objetivo deste estudo foi avaliar 2 dos agentes antimuscarínicos mais	Melhora dos sintomas urinários e qualidade de vida	Total de 77 pacientes do sexo feminino com BE foram randomizados para receberem	Ambos os grupos de tratamento mostraram uma redução em todos os sintomas de BH, mas com nenhuma diferença notável sendo visto entre os dois grupos. O grupo em uso de Solifenacina apresentou	Este estudo demonstra resultados iniciais interessantes e indica que estas duas drogas têm um perfil diferente, que pode conferir uma vantagem para os pacientes, mas novos estudos metodologicamente rigorosos comparando o uso de

(solifenacin and darifenacin) in women with overactivebladder-theSOLIDAR study CollAntropol. 2012 Dec;36(4):1347-53.	seletivos, solifenacina e darifenacina.,		solifenacina5 mg ou darifenacina 7,5 mg, uma vez ao dia.	estatisticamente, maiores melhorias na qualidade de vida, melhor satisfação do tratamento global, com uma diminuição da incidência de boca seca em comparação ao grupo com darifenacina.	Solifenacina e Darifenacina na BH são necessários para estabelecer as diferenças entre esses medicamentos por períodos mais longos de tratamento.
--	--	--	--	--	---

C) Listas de estudos Excluídos - DARIFENACINA

Estudo	Motivo da exclusão
Comparative efficacy and safety of medical treatments for the management of overactive bladder: a systematic literature review and mixed treatment comparison. Maman K, Aballea S, Nazir J, Desroziers K, Neine ME, Siddiqui E, Odeyemi I, Hakimi Z. Eur Urol. 2014 Apr;65(4):755-65. doi: 10.1016/j.euro.2013.11.010. Epub 2013 Nov 18. Review. PMID:24275310	COMPARADORES DIVERGENTES DO PRESENTE PARECER.
Does concomitant diabetes affect treatment responses in overactive bladder patients? Schneider T, Marschall-Kehrel D, Hanisch JU, Michel MC. Int J Clin Pract. 2013 Nov;67(11):1138-43. doi: 10.1111/ijcp.12196. PMID: 24165427	PERGUNTA DE AVALIAÇÃO DIVERGENTE DO PRESENTE PARECER.
Imidafenacin for the treatment of overactive bladder. Leone Roberti Maggiore U, Scala C, Venturini PL, Ferrero S. Expert OpinPharmacother. 2013 Jul;14(10):1383-97. doi: 10.1517/14656566.2013.796930. Epub 2013 May 6. Review. Erratum in: Expert OpinPharmacother. 2014 Feb;15(2):301. PMID: 23641864	COMPARADORES DIVERGENTES DO PRESENTE PARECER.
Pharmacokinetics and toxicity of antimuscarinic drugs for overactive bladder treatment in females. Leone Roberti Maggiore U, Salvatore S, Alessandri F, Remorgida V, Origoni M, Candiani M, Venturini PL, Ferrero S. Expert OpinDrugMetabToxicol. 2012 Nov;8(11):1387-408. doi: 10.1517/17425255.2012.714365. Epub 2012 Aug 8. Review. PMID: 22871042	PERGUNTA DE AVALIAÇÃO DIVERGENTE DO PRESENTE PARECER.
Antimuscarinic drugs: review of the cognitive impact when used to treat overactive bladder in elderly patients. Pagoria D, O'Connor RC, Guralnick ML. CurrUrol Rep. 2011 Oct;12(5):351-7. doi: 10.1007/s11934-011-0198-9. Review. PMID: 21607875	PERGUNTA DE AVALIAÇÃO DIVERGENTE DO PRESENTE PARECER.
Adverse event assessment of antimuscarinics for treating overactive bladder: a network meta-analytic approach. Kessler TM, Bachmann LM, Minder C, Löhrer D, Umbehr M, Schünemann HJ, Kessels AG. PLoS One. 2011 Feb 23;6(2):e16718. doi: 10.1371/journal.pone.0016718. PMID:21373193	PERGUNTA DE AVALIAÇÃO DIVERGENTE DO PRESENTE PARECER.
Activation state of the M3 muscarinic acetylcholine receptor modulates mammalian odorant receptor signaling. Li YR, Matsunami H. Sci Signal. 2011 Jan 11;4(155):ra1. doi: 10.1126/scisignal.2001230. PMID: 21224444	OBJETIVO DO ESTUDO E PERGUNTA DE AVALIAÇÃO DIVERGENTE DO PRESENTE PARECER
Do gender, age or lifestyle factors affect responses to antimuscarinic treatment in overactive bladder patients? Schneider T, Marschall-Kehrel D, Hanisch JU, Michel MC. Int J Clin Pract. 2010 Aug;64(9):1287-93. doi: 10.1111/j.1742-1241.2010.02442.x. Epub 2010 May 24. PMID:20500534	OBJETIVO DO ESTUDO E PERGUNTA DE AVALIAÇÃO DIVERGENTE DO PRESENTE PARECER

Comparison of selective M3 and nonselective muscarinic receptor antagonists on gastrointestinal transit and bowel habits in humans . Bharucha AE, Ravi K, Zinsmeister AR. Am J PhysiolGastrointest Liver Physiol. 2010 Jul;299(1):G215-9. doi: 10.1152/ajpgi.00072.2010. Epub 2010 Apr 15. PMID: 20395537	PERGUNTA DE AVALIAÇÃO DIVERGENTE DO PRESENTE PARECER.
The cost-effectiveness of solifenacinvsfesoterodine, oxybutynin immediate-release, propiverine, tolterodine extended-release and tolterodine immediate-release in the treatment of patients with overactive bladder in the UK National Health Service. Cardozo L, Thorpe A, Warner J, Sidhu M. BJU Int. 2010 Aug;106(4):506-14. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.09160.x. Epub 2010 Feb 3. PMID: 20132203	OBJETIVO DO ESTUDO E COMPARADORES DIVERGENTES DO PRESENTE PARECER
Khullar V, Foote J, Seifu Y, Egermark M. Time-to-effect with darifenacin in overactive bladder: a pooled analysis. Int Urogynecol J. 2011 Dec;22(12):1573-80.	DUPLICATA

10. ANEXOS SOLIFENACINA

A) ESTRATÉGIA DE BUSCA PARA SOLIFENACINA

Descritores	Base	Número de estudos	Número de estudos selecionados	Outros critérios usados na seleção
tw:(solifenacin overactive bladder efficacy safety) AND (instance:"regional") AND (fulltext:"1") AND mj:"AntagonistasMuscarínicos" OR "BexigaUrináriaHiperativa") AND clinical_aspect:"therapy" AND limit:"humans" AND la:"en" AND year_cluster:"2010" OR "2011" OR "2013")	The Cochrane Library	11	2	Últimos 5 anos; Estudos em humanos; Texto completo disponível gratuitamente; Data da busca: 24/03/2015.
Solifenacin Darifenacin	1- http://www-micromedexsolutions-com.ez52.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/ND_T/evidenceexpert/ND_PR/evidenceexpert/CS/61256F/ND_AppProduct/evidenceexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/817B5C/ND_PG/evidenceexpert/ND_B/evidenceexpert/ND_P/evidenceexpert/PFActionId/evidenceexpert.DisplayDrugdexDocument?docId=928348&contentSetId=100&title=Solifenacin+Succinate&servicesTitle=Solifenacin+Succinate	Não se aplica	Não se aplica	Therapeutic Uses Data da busca 24/03/2015
("solifenacin"[Supplementary Concept] OR "solifenacin"[All Fields]) AND ("urinary bladder, overactive"[MeSH Terms] OR ("urinary"[All Fields] AND "bladder"[All Fields] AND "overactive"[All Fields]) OR "overactive urinary bladder"[All	Pubmed	13	1	Últimos 5 anos; Estudos em humanos; Texto completo disponível gratuitamente;Estudos clínicos. Data da busca: 27/03/2015.

Fields] OR ("overactive"[All Fields] AND "bladder"[All Fields]) OR "overactive bladder"[All Fields] AND efficacy[All Fields] AND ("safety"[MeSH Terms] OR "safety"[All Fields])) AND (Clinical Trial[ptyp] AND "loatrfull text"[sb] AND "2010/03/31"[PDat] : "2015/03/27"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])				
---	--	--	--	--

B) RESUMO DA REVISÃO SISTEMÁTICA SELECIONADA - SOLIFENACINA

Estudo	Objetivo do estudo	Desfechos utilizados	Comparadores	Resultados	Conclusões
Serels SR, Toglia MR, Forero-Schwanhaeuser S, He W. Impact of solifenacin on diary-recorded and patient-reported urgency in patients with severe overactive bladder (OAB) symptoms. Curr Med Res Opin. 2010 Oct;26(10):2277-85. doi: 10.1185/03007995.2010.509582. PMID:2070777	O objetivo primário foi comparar a alteração média do início para o final do estudo, dos episódios de urgência/dia	Melhora objetiva e subjetiva dos sintomas mais incômodos e na saúde relacionada com qualidade de vida	Comparar os episódios de urgência miccional em pacientes usando solifenacina (5 ou 10 mg / dia, dose flexível) e placebo.	A Solifenacina reduziu significativamente os episódios de urgência/dia versus placebo no subgrupo grave (-4,6 vs -3,1, p = 0,1150), semelhante à redução significativa observada no FAS (-3,9 vs -2,7, p <0,0001). Eventos adversos novos do tratamento foram principalmente leve / moderado, e alguns pacientes tomando solifenacina ou placebo interromperam o tratamento no subgrupo grave (4,5% vs. 6,5%) ou conjunto de análise completa (6,5% vs. 4,6%).	Pacientes com sintomas graves de Bexiga Hiperativa mostraram melhora objetiva e subjetiva dos sintomas, nos sintomas mais incômodos, na saúde relacionada com qualidade de vida (HRQL) e severidade da urgência com solifenacina semelhante ao conjunto de análise completa (FAS). Solifenacina também foi bem tolerado neste subgrupo.
Kaplan SA, Goldfischer ER, Steers WD, Gittelman M, Andoh M, Forero-Schwanhaeuser S. Solifenacin treatment in men with overactive bladder: effects on symptoms and patient-reported outcomes. Aging Male. 2010 Jun;13(2):100-7. doi: 10.3109/13685530903440408. PMID: 20001469	Uma análise post hoc de conclusões baseadas nos resultados relatados pelo paciente do subgrupo de homens (sem obstrução presumida da saída da bexiga) partir de dois grandes estudos, independente, aberto, de solifenacina.	Melhora do Escore de Percepção do paciente de bexiga condicional (PPBC) e do questionário de Bexiga Hiperativa (OAB-q)	Homens com Bexiga Hiperativa por 3 meses ou mais receberam doses flexíveis de solifenacina durante 12 semanas e compararam seu PPBC e OAB-q no início e final do estudo.	Após 12 semanas de solifenacina, escores médios de PPBC melhoraram significativamente (p <0,0001); valores foram sugestivos de problemas menores a moderados. Escores médios no questionário de Bexiga Hiperativa (OAB-q) também foram significativamente melhores após Solifenacina (valores de p <ou = 0,001). Em homens sem presumida obstrução da saída da bexiga (BOO), solifenacina melhorou significativamente as medidas nos resultados relatados pelo paciente de sintoma incômodo, saúde relacionados com qualidade de vida e percepção global de problemas de bexiga.	Os resultados destes dois estudos suportam a utilização de solifenacina como uma opção de tratamento bem tolerado e eficaz para proporcionar alívio dos sintomas em homens com Bexiga Hiperativa sem obstrução da saída da bexiga.
Oresković S, But I, Banović M,	O objetivo do estudo foi	Frequência urinária, episódios	Comparar os sintomas urinários	Pacientes com solifenacina tiveram melhora significativamente das micções	Solifenacina foi uma alternativa de tratamento segura e eficaz para

<p>Goldstajn MS. The efficacy and safety of solifenacin in patients with overactive bladder syndrome. Coll Antropol. 2012 Mar;36(1):243-8. PMID: 2281627</p>	<p>avaliar a eficácia, tolerabilidade e segurança de solifenacina uma vez ao dia, em doentes com síndrome da bexiga hiperativa</p>	<p>de noctúria, episódios de incontinência e efeitos adversos</p>	<p>dos pacientes em uso de solifenacina 5 mg uma vez ao dia vs placebo.</p>	<p>por 24 horas após a primeira semana de tratamento ($1,75 \pm 2,64 \pm 0,63$ vs. $0,48$; $p <0,001$), e depois de 4 semanas ($1,56 \pm 2,71 \pm 0,58$ vs. $0,45$, $p <0,001$) em comparação com o grupo placebo. A média do número de episódios de urgência em 24 horas tinha diminuído significativamente em pacientes com solifenacina em comparação com o placebo após a primeira semana ($5,75 \pm 1,43 \pm 0,65$ vs. $6,65$; $p <0,001$), e depois de 4 semanas de tratamento ($5,77 \pm 1,33$ vs $6,54 \pm 0,50$, $p <0,001$). Solifenacina também foi significativamente mais eficaz do que o placebo na redução do número médio de episódios de urgência grave desde o início até o final ($5,83 \pm 1,16$ vs. $6,48 \pm 0,50$, $p <0,001$).</p>	<p>pacientes com sintomas de bexiga hiperativa</p>
--	--	---	---	--	--

C) Listas de estudos Excluídos - SOLIFENACINA

Estudo	Motivo da exclusão
Solifenacin is able to improve the irritative symptoms after transurethral resection of bladder tumors. Zhang Z, Cao Z, Xu C, Wang H, Zhang C, Pan A, Wei R, Peng S, Guo F, Wang L, Sun Y. <i>Urology.</i> 2014 Jul;84(1):117-21. doi: 10.1016/j.urology.2014.02.034. Epub 2014 Apr 29. PMID: 24785989	PERGUNTA DE AVALIAÇÃO E COMPARADORES DIVERGENTES DO PRESENTE PARECER.
Efficacy and safety of solifenacin plus tamsulosin OCAS in men with voiding and storage lower urinary tract symptoms: results from a phase 2, dose-finding study (SATURN). Van Kerrebroeck P, Haab F, Angulo JC, Vik V, Katona F, Garcia-Hernandez A, Klaver M, Traudtner K, Oelke M. <i>Eur Urol.</i> 2013 Sep;64(3):398-407. doi: 10.1016/j.euro.2013.03.031. Epub 2013 Mar 19. PMID: 23537687	PERGUNTA DE AVALIAÇÃO E COMPARADORES DIVERGENTES DO PRESENTE PARECER.
Safety and tolerability of solifenacin add-on therapy to α -blocker treated men with residual urgency and frequency. Kaplan SA, McCammon K, Fincher R, Fakhoury A, He W. <i>J Urol.</i> 2013 Jan;189(1 Suppl):S129-34. doi: 10.1016/j.juro.2012.11.030. PMID: 23234618	Pubmed e Cochrany PERGUNTA DE AVALIAÇÃO E COMPARADORES DIVERGENTES DO PRESENTE PARECER.
Long-term safety and efficacy of two different antimuscarinics, imidafenacin and solifenacin, for treatment of overactive bladder: a prospective randomized controlled study. Yokoyama T, Koide T, Hara R, Fukumoto K, Miyaji Y, Nagai A. <i>Urol Int.</i> 2013;90(2):161-7. doi: 10.1159/000345055. Epub 2012 Nov 27. PMID: 23207959	Pubmed e Cochrany COMPARADORES DIVERGENTES DO PRESENTE PARECER.
Efficacy and safety of solifenacin to treat overactive bladder symptoms in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus: an open-label, multicenter, prospective study. Chung JH, Lee JY, Kang DH, Ha US, Lee SH, Ham WS, Cho KS, Han JH, Park J, Yoo TK, Lee SW. <i>NeurorolUrodyn.</i> 2012 Sep;31(7):1175-80. doi: 10.1002/nau.22234. Epub 2012 Jun 6. PMID: 22674356	COMPARADORES DIVERGENTES DO PRESENTE PARECER.
Solifenacin as add-on therapy for overactive bladder symptoms in men treated for lower urinary tract symptoms--ASSIST, randomized controlled study. Yamaguchi O, Kakizaki H, Homma Y, Takeda M, Nishizawa O, Gotoh M, Yokoyama O, Seki N, Yoshida M; ASSIST Study Group. <i>Urology.</i> 2011 Jul;78(1):126-33. doi: 10.1016/j.urology.2011.02.055. Epub 2011 May 23. PMID: 21601248	Pubmed e Cochrany PERGUNTA DE AVALIAÇÃO E COMPARADORES DIVERGENTES DO PRESENTE PARECER.
Comparisons of urodynamic effects, therapeutic efficacy and safety of solifenacin versus tolterodine for female overactive bladder syndrome. Hsiao SM, Chang TC, Wu WY, Chen CH, Yu HJ, Lin HH. <i>J ObstetGynaecol Res.</i> 2011 Aug;37(8):1084-91. doi: 10.1111/j.1447-0756.2010.01493.x. Epub 2011 Apr 19. PMID: 21501328	Pubmed e Cochrany COMPARADORES DIVERGENTES DO PRESENTE PARECER.

<p>Solifenacin and tolterodine are equally effective in the treatment of overactive bladder symptoms.</p> <p>Ho CH, Chang TC, Lin HH, Liu SP, Huang KH, Yu HJ. J Formos Med Assoc. 2010 Oct;109(10):702-8. doi: 10.1016/S0929-6646(10)60114-3. PMID:20970066</p>	<p>OBJETIVO DO ESTUDO E PERGUNTA DE AVALIAÇÃO DIVERGENTE DO PRESENTE PARECER</p>
<p>Prospective open label study of solifenacin for overactive bladder in children.</p> <p>Bolduc S, Moore K, Nadeau G, Lebel S, Lamontagne P, Hamel M. J Urol. 2010 Oct;184(4 Suppl):1668-73. doi: 10.1016/j.juro.2010.03.124. Epub 2010 Aug 21. PMID:20728124</p>	<p>OBJETIVO DO ESTUDO E PERGUNTA DE AVALIAÇÃO DIVERGENTE DO PRESENTE PARECER</p>
<p>Tolerability of 5 mg solifenacin once daily versus 5 mg oxybutynin immediate release 3 times daily: results of the VECTOR trial.</p> <p>Herschorn S, Stothers L, Carlson K, Egerdie B, Gajewski JB, Pommerville P, Schulz J, Radomski S, Drutz H, Barkin J, Paradiso-Hardy F. J Urol. 2010 May;183(5):1892-8. doi: 10.1016/j.juro.2010.01.012. Epub 2010 Mar 29. PMID: 20303119</p>	<p>Pubmed e Cochrany</p> <p>PERGUNTA DE AVALIAÇÃO E COMPARADORES DIVERGENTES DO PRESENTE PARECER.</p>
<p>Male overactive bladder: pharmacotherapy for the male.</p> <p>Giannitsas K; Athanasopoulos A. <i>Curr Opin Urol</i>; 23(6): 515-9, 2013 Nov</p>	<p>COMPARADORES DIVERGENTES DO PRESENTE PARECER</p>
<p>Antimuscarinics for treatment of storage lower urinary tract symptoms in men: a systematic review.</p> <p>Kaplan SA; Roehrborn CG; Abrams P; Chapple CR; Bavendam T; Guan Z. <i>Int J Clin Pract</i>; 65(4): 487-507, 2011 Apr</p>	<p>PERGUNTA DE AVALIAÇÃO E COMPARADORES DIVERGENTES DO PRESENTE PARECER.</p>
<p>The cost-effectiveness of solifenacin vs fesoterodine, oxybutynin immediate-release, propiverine, tolterodine extended-release and tolterodine immediate-release in the treatment of patients with overactive bladder in the UK National Health Service.</p> <p>Cardozo L; Thorpe A; Warner J; Sidhu M. <i>BJU Int</i>; 106(4): 506-14, 2010 Aug.</p>	<p>PERGUNTA DE AVALIAÇÃO E COMPARADORES DIVERGENTES DO PRESENTE PARECER.</p>
<p>Solifenacin treatment in men with overactive bladder: effects on symptoms and patient-reported outcomes.</p> <p>Kaplan SA; Goldfischer ER; Steers WD; Gittelman M; Andoh M; Forero-Schwanhaeuser S. <i>Aging Male</i>; 13(2): 100-7, 2010 Jun.</p>	<p>DUPPLICATA</p>
<p>Solifenacin and tolterodine are equally effective in the treatment of overactive bladder symptoms.</p> <p>Ho CH; Chang TC; Lin HH; Liu SP; Huang KH; Yu HJ. J Formos Med Assoc; 109(10): 702-8, 2010 Oct</p>	<p>PERGUNTA DE AVALIAÇÃO E COMPARADORES DIVERGENTES DO PRESENTE PARECER.</p>
<p>Impact of solifenacin on diary-recorded and patient-reported urgency in patients with severe overactive bladder (OAB) symptoms.</p> <p>Serels SR; Toglia MR; Forero-Schwanhaeuser S; He W. <i>Curr Med Res Opin</i>; 26(10): 2277-85, 2010 Oct.</p>	<p>DUPPLICATA</p>