

Anticolinérgicos na bexiga hiperativa: há diferença entre eles?



Os anticolinérgicos representam a primeira opção de tratamento farmacológico para bexiga hiperativa neurogênica e dividem essa indicação com os beta 3 agonistas na bexiga hiperativa idiopática. As principais drogas anticolinérgicas são a oxibutinina, a tolterodina, a solifenacina, a darifenacina, a fesoterodina e o trospium. Os

dois últimos não estão disponíveis no Brasil atualmente, embora o trospium deva chegar ao nosso país até o final de 2021. Todos apresentam nível 1 de evidência clínica e grau de recomendação A para o tratamento da bexiga hiperativa [1]. São drogas extensamente estudadas, objeto de várias metanálises e revisões sistemáticas.



Entre as drogas citadas, algumas diferenças são significativas. A maior afinidade pelos receptores M3, como é demonstrado em estudos com a darifenacina, por exemplo, parece produzir menores efeitos sobre a memória e a cognição, bem como apresenta baixa penetração no SNC. Já a estrutura molecular do trospium (ami-

na quaternária), embora tenha afinidade periférica pelos receptores M1, M2 e M3, não permite a passagem pela barreira hematoencefálica, protegendo assim a função cognitiva e a memória. A solifenacina apresenta ligação preferencial pelos receptores M2 e M3, por maior tempo de duração, permitindo tomada única diária mesmo sem tecnologia de liberação lenta. A tolterodina e a oxibutinina apresentam formulações de liberação imediata e prolongada, sendo a liberação prolongada mais bem tolerada e preferível sempre que possível. A oxibutinina tem as vantagens de ser uma medicação já bem familiar aos urologistas, de baixo custo, e poder ser utilizada pela via oral, intravesical ou transcutânea, com o objetivo de maximizar os efeitos e minimizar os parafefeitos, visto que possui afinidade preferencial pelos receptores M1 e M3 [2].

De acordo com a literatura mais atual, não parece existir diferença significativa em termos de eficácia entre os diferentes anticolinérgicos [3],

embora estudos comparativos diretos sejam escassos. Essa afirmação é verdadeira considerando-se as formulações de liberação prolongada e titulação de doses. Entretanto, a magnitude do efeito sobre os sintomas da bexiga hiperativa nesses estudos parece ser modesta. Em meta-análises prévias, a redução média do número de episódios de incontinência foi de 0.5 a 1.0 episódio/dia, redução de 0.5 a 1.3 micções por dia e 0.6 a 1.5 episódios de urgência por dia [4,5]. Deve ser considerado que o efeito placebo na maioria desses estudos foi bastante significativo, mas

que, pela prática clínica, o que se observa é uma grande variabilidade nas respostas individuais, com melhoras expressivas na sintomatologia de muitos pacientes, razão pela qual os anticolinérgicos continuam sendo uma ferramenta importante no manejo da bexiga hiperativa.

Os efeitos colaterais dessas drogas são basicamente dependentes da atividade anticolinérgica sistêmica sobre os receptores muscarínicos. Os mais significativos são a “boca seca”, a constipação e a visão borrada, entre outros. Esses efeitos podem comprometer significativamente a qualidade de vida daqueles que utilizam essas drogas e sua intensidade depende da dose utilizada e da maior afinidade da droga pelos receptores presentes em cada órgão. Nas glândulas salivares ocorre predomínio de receptores M3, portanto drogas que bloqueiam mais esse receptor causam mais “boca seca”. Já o SNC possui mais receptores M1.

A descontinuação do tratamento também é significativa. Em um estudo (Veenboer and



Bosch; 2014), aos 24 meses apenas 6-12% dos pacientes permaneciam em tratamento. Em outra metanálise 10 a 40% dos pacientes apenas persistiam em tratamento após um ano [6]. As principais causas de abandono da medicação foram a baixa eficácia e os efeitos adversos.

Uma das grandes preocupações com o uso dos anticolinérgicos é a função cognitiva e o risco de desenvolvimento de demência associado ao uso dessas drogas. Sobre demência, uma metanálise recente obteve como conclusão que o uso de anticolinérgicos (trospium não foi avaliado nesse estudo) por mais de três meses aumenta a incidência de demência (HR=1.23 95% IC se comparado ao β 3-agonista) [7]. Em relação à função cognitiva, os efeitos sobre os receptores M1 presentes no SNC podem afetar a memória, embora os estudos ainda apresentem alguma controvérsia [8]. Desta forma, drogas que possuam menor afinidade por esses receptores, ou que não penetrem a barreira hemato-

encefálica como, respectivamente, a darifenacina e a nova alternativa no mercado, o trospium, representam alternativas atraentes.

Outro aspecto a ser levado em consideração na escolha terapêutica para pacientes idosos portadores de bexiga hiperativa é a carga anticolinérgica total. Sempre que possível devemos titular a menor dose eficaz e observar cuidadosamente as medicações associadas. Deve ser considerado que cerca de 10% da população acima de 65 anos usa medicações com carga



anticolinérgica significativa, sendo os mais comuns os antidepressivos tricíclicos, embora antipsicóticos, anti-histamínicos e antiparkinsonianos também contribuam significativamente [9].

Portanto, as diferenças entre os anticolinérgicos residem basicamente em seus efeitos. Esses são dose dependente e a escolha da droga deve ser baseada nas características e demais sintomas do paciente, bem como na tolerância aos potenciais efeitos colaterais da droga, com especial ênfase na função cognitiva. Neste aspecto, a chegada do trospium ao Brasil pode vir a representar mais uma opção bastante atraente no tratamento da bexiga hiperativa, especialmente nos pacientes cujo risco de deterioração da função cognitiva seja uma preocupação.



Dr. Alexandre Fornari

Coordenador da área de Urologia Feminina do Departamento de Disfunções Miccionais da SBU, coordenador da área de Disfunções Miccionais de Santa Casa de Porto

REFERÊNCIAS

- 1 - Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A. Incontinence (5th ICI Edition). 2013, Health Publication Ltd, Paris, France.
- 2 - Yamada S, Ito Y, Nishijima S, Kadekawa K, Sugaya K. Basic and clinical aspects of antimuscarinic agents used to treat overactive bladder. *Pharmacol Ther.* 2018 Sep;189:130-148.
- 3 - EAU guidelines in Non neurogenic female LUTS 2021. Disponível em <https://uroweb.org/guideline/non-neurogenic-female-luts/>

- 4 - Chapple, C. R. et al. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. *Eur. Urol.* 54, 543–562 (2008).
- 5 - Maman, K. et al. Comparative efficacy and safety of medical treatments for the management of overactive bladder: a systematic literature review and mixed treatment comparison. *Eur. Urol.* 65, 755–765 (2014).
- 6 - Yeowell, G. et al. Real-world persistence and adherence to oral antimuscarinics and mirabegron in patients with overactive bladder (OAB): a systematic literature review. *BMJ Open* 8, e021889 (2018).
- 7 - Dmochowski RR, Thai S, Iglay K, Enemchukwu E, Tee S, Varano S, Girman C, Radican L, Mudd PN Jr, Poole C. Increased risk of incident dementia following use of anticholinergic agents: A systematic literature review and meta-analysis. *Neurourol Urodyn.* 2021 Jan;40(1):28-37.
- 8 - Welk B, Richardson K, Panicker JN. The cognitive effect of anticholinergics for patients with overactive bladder. *Nat Rev Urol.* 2021 Aug 24.

- 9 - Grossi, C. M. et al. Increasing prevalence of anticholinergic medication use in older people in England over 20 years: cognitive function and ageing study I and II. *BMC Geriatr.* 20, 267 (2020).

RETORNAR
INÍCIO

MENU

IMPRIMIR
PDFCOMPARTILHAR
VIA WHATSAPP