

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

**IMIPRAMINA *VERSUS* TRATAMENTO CONSERVADOR EM MULHERES COM
SÍNDROME DA BEXIGA HIPERATIVA**

RENATA HELENA JOSÉ SILVA BURMANN

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Porto Alegre

2011

RENATA HELENA JOSÉ SILVA BURMANN

**IMIPRAMINA *VERSUS* TRATAMENTO CONSERVADOR EM MULHERES COM
SÍNDROME DA BEXIGA HIPERATIVA**

A apresentação dessa dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. José Geraldo Lopes Ramos

Porto Alegre
2011

Colaboradores

Dr. Fernando Rocha de Oliveira

Dra. Edimárlei Gonsales Valério

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

Porto Alegre, 28 de outubro de 2011.

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a dissertação “Imipramina *versus* tratamento conservador em mulheres com Síndrome da Bexiga Hiperativa”, elaborada por Renata Helena José Silva Burmann, como requisito para a obtenção do Grau de Mestre em Ciências Médicas.

Comissão Examinadora:

Prof. Dr. Eduardo Pandolfi Passos

Prof. Dr. Brasil Silva Neto

Prof. Dr. Almir Urbanez

Prof. Dr. Paulo Vieira Naud (Suplente)

Dedico esta dissertação aos meus exemplos de vida, Olimpio e Nise que sempre me estimularam a dar este grande passo. Não poderia deixar de lembrar de meu irmão Eduardo, exemplo de persistência e dedicação, sempre em busca de seus objetivos na frente dos livros. Estas três pessoas com muita sabedoria, discernimento, bom senso e dedicação estiveram ao meu lado me encorajando nas horas difíceis e me aplaudindo nos momentos de glória. Obrigada por ser minha família, profissionais corretos e competentes, fonte de inspiração, apoio e ensino diário.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Ao meu marido, Ricardo Burmann que sempre me apoiou e me ensinou que um relacionamento só se constrói em cima de bases sólidas. Ricardo, obrigada por fazer parte da minha vida, por ser um homem íntegro, um profissional exemplar e um amigo sincero.

Obrigada por não desistir de mim e nem dos meus sonhos e por sempre ter me apoiado mesmo nas decisões mais difíceis de nossas vidas.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. José Geraldo Lopes Ramos, orientador desta dissertação, por todo empenho, sabedoria, compreensão e, acima de tudo, exigência. Obrigada por acreditar em meu potencial e me proporcionar mais essa conquista em minha vida. Gostaria de ratificar a sua competência e sua disponibilidade, que mesmo à distância, sempre se mostrou disposto às discussões e às sugestões que fizeram com que concluíssemos este trabalho.

Ao Dr. Fernando Rocha de Oliveira pela sua colaboração na realização das sucessivas e infindáveis avaliações urodinâmicas, com detalhismo e competência.

À Dra. Edimárlei Gonsales Valério pela dedicação a mim sempre desprendida, mesmo nos momentos de doença.

À Dra. Adriana Prato Schimidt, pelo conhecimento a mim transmitido e pela ajuda fundamental em momentos importantes.

Ao Prof. Dr. Sérgio Martins-Costa, chefe do serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela permissão para desenvolvimento deste projeto neste serviço.

Aos coordenadores do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas Prof. Dr. Wolnei Caumo e Profa. Dra. Márcia Silveira Graudenz, pela oportunidade de crescimento, aprendizado, realização profissional e pessoal.

Ao Prof. Dr. Eduardo Pandolfi Passos, Prof. Dr. Brasil Silva Neto, Prof. Dr. Almir Urbanez e Prof. Dr. Paulo Vieira Naud por aceitarem participar da Banca de Defesa desta

Tese, proporcionando discussões e sugestões que servirão para crescimento, aprendizado e incentivo à pesquisa.

Aos residentes do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) pela colaboração na realização desta pesquisa.

Ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA pelo apoio concedido e, em especial, ao estatístico Luciano Guimarães pela competência na busca de resultados e pelo empenho no intuito de chegar à excelência.

Aos meus familiares que sempre me deram amor e força, valorizando meus potenciais.

A todos os meus amigos que sempre estiveram presentes me aconselhando e incentivando com carinho e dedicação.

Às pacientes que participaram desta pesquisa, pois sem elas nenhuma dessas páginas estaria completa.

A todas as pessoas que, direta ou indiretamente, contribuíram para a execução dessa Tese de Mestrado.

RESUMO

A Síndrome da Bexiga Hiperativa (SBH) é caracterizada por urgência urinária com ou sem incontinência, acompanhada de frequência e noctúria. O tratamento é inicialmente clínico, visando o relaxamento do musculo detrusor com uso de anticolinérgicos e antidepressivos tricíclicos. Os anticolinérgicos reduzem a atividade contrátil do detrusor por bloquear os receptores muscarínicos na junção neuromuscular. A Imipramina é um antidepressivo tricíclico que possui ação anticolinérgica e alfa-adrenérgica indireta, relaxando o detrusor e aumentando a pressão intrauretral, diminuindo os episódios de perda urinária, sendo uma boa alternativa para a Incontinência Urinária Urgência (IUU) e Incontinência Urinária Mista (IUM). OBJETIVOS: Validar a Imipramina como opção para paciente com SBH e verificar a ocorrência e a frequência dos efeitos adversos. MATERIAIS E MÉTODOS: Ensaio clínico randomizado cruzado com mulheres com mais de 18 anos com queixa de IUU ou IUM atendidas no Ambulatório de Uroginecologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Para uma melhora de 71% no grupo da imipramina e 16% do grupo dos exercícios perineais, com “p” de 0,05 e um poder de 80%, são necessários 19 pacientes em cada grupo (Epi-Info). Totalizamos um “n” de 38 pacientes, estimando 20% de perdas. RESULTADOS e CONCLUSÕES: 38 mulheres foram randomizadas, sendo 6 pacientes excluídas. 32 pacientes foram submetidas à três meses de tratamento conservador e três meses de uso de Imipramina. Ao final de 6 meses foi realizada a análise estatística. 24 pacientes mantiveram o uso da medicação após o término do estudo. Não houve diferença entre os grupos em relação aos dados demográficos, comorbidades, uso de medicações, cirurgias, distopias genitais, presença de efeitos colaterais com uso da medicação, tempo de suspensão da medicação e Pressão de Perda Urinária (VLPP). Houve diferença estatística em relação à presença de Contrações Não Inibidas (CNI) durante a Avaliação Urodinâmica. Em relação aos questionários, o uso imipramina mostrou uma melhora de 16,8 vezes em relação à alocação quando comparadas com uma melhora de 2,1 vezes do tratamento conservador. Em relação à Percepção Geral da Saúde (PGS), não houve diferença estatística, mas em relação à avaliação do Impacto da Incontinência (II), houve diferença significativa no grupo de realizou tratamento com Imipramina. Demonstrou-se uma melhora da perda urinária de 16,3 vezes quando comparadas ao início da alocação. A análise do score final mostrou uma significância estatística na interação do grupo com o tipo de tratamento utilizado em determinado momento do tempo. Em conclusão, como única medicação disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) para tratar essa patologia podemos passar a utilizá-la, com cautela, como opção terapêutica ao anticolinérgico hoje mais usado, a oxibutinina, uma vez que se mostrou segura em relação aos efeitos colaterais e apresentou significância estatística em relação ao tratamento conservador. Entretanto, acredita-se que mais ensaios clínicos devem ser realizados com um “n” maior de pacientes e, talvez, comparando a imipramina com a oxibutinina, uma vez que é medicação de referência para tal patologia.

Palavras-chave: imipramina, síndrome bexiga hiperativa, urgência urinária

ABSTRACT

Overactive Bladder Syndrome (SBH) is characterized by urinary urgency with or without incontinence, accompanied by frequency and nocturia. Treatment is initially clinical, aimed at relaxing the detrusor muscle with the use of anticholinergics, antispasmodics and antidepressants tricyclics. Anticholinergics reduce the contractile activity of the detrusor muscle by blocking muscarinic receptors at the neuromuscular junction. Imipramine is a tricyclic antidepressant that has anticholinergic action and alpha-adrenergic indirect, relaxing muscles and increasing detrusor pressure intraurethral, reducing the frequency of urinary leakage, being a good alternative for Urgency Urinary Incontinence (IUU) and mixed urinary incontinence (IUM). **OBJECTIVES:** To validate Imipramine as an option for patients with SBH and to verify the occurrence and frequency of adverse effects. **METHODS:** A randomized crossover clinical trial, with women over 18 years with complaints of IUU or IUM treated at the Urogynecology Clinic of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). For an improvement of 71% in the imipramine group and 16% of perineal exercises, with "p" of 0.05 and a power of 80%, 19 patients are needed in each group (Epi-Info). Totalled an "n" of 38 patients, an estimated 20% loss. **RESULTS AND CONCLUSIONS:** 38 women were randomized, with 6 patients excluded. 32 patients underwent three months of conservative treatment and three months of use of imipramine. At the end of 6 months was performed statistical analysis. 24 patients maintained their use of medication after the study. There was no difference between groups regarding demographics, comorbidities, medication use, surgery, genital dystopias, presence of side effects with the medication, time of drug discontinuation and urinary loss pressure (VLPP). There was statistical difference in relation to the presence of uninhibited contractions (CNI) during urodynamic evaluation. Regarding the questionnaires, the use of imipramine showed an improvement of 16.8 times over the allocation when compared to a 2.1 times improvement in the conservative treatment. Regarding the General Health Perception (PGS), there was no statistical difference, but in relation to assessing the impact of incontinence (II), there was significant difference in the group treated with imipramine performed. Demonstrated to an improvement in urinary loss of 16, 3 times when compared to the beginning of the allocation. The analysis of the final score showed a statistical significance in the group's interaction with the type of treatment used in a given moment in time. In conclusion, as the only medication available in the Brazilian Public Health System (SUS) to treat this disease that affects a substantial number of women, since it proved to be safe in relation to the side and made statistically significant compared to conservative treatment, we can move to use it with caution, as a therapeutic option for today's most commonly used anticholinergic, oxybutynin. However, it is believed that more trials should be conducted with more patients and perhaps comparing imipramine with oxybutynin, because it is a reference for this pathology.

Keywords: imipramine, overactive bladder syndrome, urinary urgency

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	18
2. TRATAMENTO	24
2.1. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO	24
2.1.1. Cloridrato de Oxibitinina	26
2.1.2. Tartarato de Tolterodina.....	27
2.1.3. Bromidrato de Darifenacina	28
2.1.4. Succinato de Solifenacina	28
2.1.5. Cloreto de Tróspio.....	29
2.1.6. Fumarato de Fesoterodine	29
2.1.7. Cloridrato de Imipramina	30
2.1.8. Outros fármacos	31
2.1.9. Toxina Botulínica.....	31

2.2. TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO	32
2.2.1. Terapia Comportamental	33
2.2.1.1. Educação Paciente	33
2.2.1.2. Reeducação Vesical	33
2.2.1.3. Controle da Ingestão Hídrica e Dieta	34
2.2.1.4. Exercícios Perineais	35
2.2.2. Eletroestimulação	36
3. REFERÊNCIAS INTRODUÇÃO.....	38
4. JUSTIFICATIVA	46
5. OBJETIVO	47
6. HIPÓTESE OPERACIONAL	48

7. ARTIGO: IMIPRAMINA VERSUS TRATAMENTO CONSERVADOR EM MULHERES COM SÍNDROME DA BEXIGA HIPERATIVA	49
INTRODUÇÃO	50
MATERIAIS E MÉTODOS	52
RESULTADOS	57
DISCUSSÃO.....	73
CONCLUSÃO	77
REFERÊNCIAS DO ARTIGO	78
8. ANEXOS	81
8.1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	81
8.2. Ficha Clínica	82
8.3. Questionário sobre qualidade de vida: <i>King's Health Questionnaire</i>	85
8.4. Questionário sobre incontinência Urinária: <i>Incontinence Severity Index</i>	88

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Prevalência dos mais importantes tipos de incontinência urinária	19
Figura 2: Gráfico de uma Avaliação Urodinâmica mostrando inúmeras contrações não inibidas	22
Figura 3: Neurofisiologia do Trato Urinário Inferior	25
Figura 4: Algoritmo randomização e seguimento das pacientes	56
Figura 5: Distribuição da população pelos Percentis das Variáveis x Grupos	60
Figura 6: Índice Severidade da Incontinência	68
Figura 7: KHQ – Percepção Geral da Saúde	70
Figura 8: KHQ – Impacto da Incontinência	70
Figura 9: KHQ – Escore Final	72

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Drogas usadas no tratamento da IUU, nível de evidência e grau de recomendação	24
Tabela 2: Drogas antimuscarínicas e seletividade aos receptores	25
Tabela 3: Dados demográficos das paciente	57
Tabela 4: Gestações	59
Tabela 5: Comorbidades	61
Tabela 6: Medicações	61
Tabela 7: Cirurgias	62
Tabela 8: Distopias Genitais	63
Tabela 9: Retorno	64
Tabela 10: Efeitos Colaterais	65
Tabela 11: Tempo e Dose de Suspensão da Medicação	65
Tabela 12: Avaliação Urodinâmica – VLPP e CNI.....	66
Tabela 13: ISI	68

Tabela 14: KHQ – PPG e II 69

Tabela 15: KHQ – Escore Final 71

LISTA DE ABREVIATURAS

CNI	Contrações Não Inibidas
FDA	Food and Drug Administration
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
ICS	Sociedade Internacional de Incontinência
II	Impacto da Incontinência
ITU	Infecção do Trato Urinário
IU	Incontinência Urinária
IUE	Incontinência Urinária de Esforço
IUM	Incontinência Urinária Mista
IUU	Incontinência Urinária de Urgência
PGS	Percepção Geral da Saúde
SBH	Síndrome da Bexiga Hiperativa
SUS	Sistema Único de Saúde
VLPP	Pressão de Perda Urinária

1. INTRODUÇÃO

Segundo a Sociedade Internacional de Continência (ICS), a incontinência urinária (IU) consiste em perdas involuntárias de urina pela uretra, que acarreta um problema social e higiênico, podendo ser objetivamente demonstrada. Trata-se de um problema de saúde pública encontrado em qualquer período da vida e em todas as faixas etárias, cujo risco aumenta com a idade, podendo determinar uma série de conseqüências físicas, econômicas, psicológicas e sociais que podem interferir na qualidade de vida das mulheres de forma negativa, levando-as a uma mudança de comportamento, isolamento e à depressão. ^(1,2,3) Estima-se que apenas metade das pacientes sintomáticas relata suas queixas ao médico. ⁽⁴⁾

A prevalência da IU varia de acordo com a idade e o sexo, totalizando aproximadamente 17 milhões de pessoas no mundo que sofrem deste mal. No Brasil, alguns trabalhos mostram que a prevalência, em mulheres jovens, varia de 12 a 42%. Já em mulheres na pós-menopausa, a variação é de 17 a 55%. ^(1,2)

Classificação

De acordo com a ICS, os tipos de IU mais prevalentes (Fig. 1) na mulher são a Incontinência Urinária de Esforço (IUE), a Síndrome da Bexiga Hiperativa (SBH) e a Incontinência Urinária Mista (IUM). ⁽¹⁾

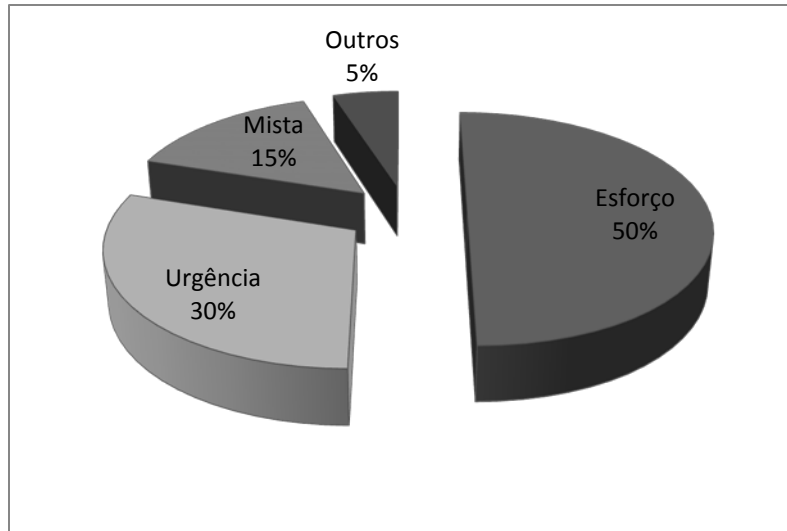


Fig. 1. Prevalência dos mais importantes tipos de incontinência urinária. ⁽⁵⁾

Na IUE ocorre perda urinária aos esforços, pois nas situações onde há aumento da pressão intra-abdominal, produzida por atividades como exercício físico, riso, tosse, etc, a pressão vesical excede a pressão máxima de fechamento uretral, na ausência de contração do músculo detrusor, ocorrendo a perda. Pode-se subdividir a incontinência urinária de esforço em incontinência por hiper mobilidade do colo vesical e incontinência decorrente de insuficiência esfíncteriana intrínseca, podendo ocorrer concomitância de ambas. ^(1,2) Sua prevalência pode variar de 15 a 56%, dependendo da população estudada e do critério empregado para o diagnóstico. ⁽⁶⁾

A Síndrome da Bexiga Hiperativa (SBH) é definida como uma síndrome caracterizada pela presença de urgência com ou sem incontinência, usualmente acompanhada de freqüência e noctúria, na ausência de fatores metabólicos, infecciosos ou

locais. ⁽¹⁾ Ocasionalmente as pacientes podem apresentar, devido ao baixo volume urinado por micção, diminuição do jato urinário, disúria e hesitação pré-miccional, secundária à frequência urinária aumentada. As pacientes que apresentam micção por contração involuntária do detrusor podem também relatar sensação de esvaziamento vesical incompleto, polaciúria e micção em dois tempos. ⁽⁷⁾

A prevalência na população européia é de 16%, acometendo mais de 22 milhões de pessoas com mais de 40 anos. ⁽⁸⁾ Outros estudos revelam a prevalência entre 30 e 65% das mulheres na idade adulta incontinentes, dependendo da faixa etária considerada. ⁽⁹⁾

Teorias sobre a fisiopatologia da hiperatividade do detrusor incluem a perda da inibição ou a excitabilidade anormal em vários níveis do sistema nervoso central e periférico, além de alterações na própria musculatura lisa da bexiga. ⁽¹⁰⁾

O diagnóstico é clínico, porém quando o estudo urodinâmico é realizado, durante a cistometria, observam-se contrações involuntárias do músculo detrusor durante a fase de enchimento vesical que provocam a sensação de urgência miccional, desencadeando abertura do esfíncter uretral e resultando em perda urinária com baixo volume vesical, mesmo estando a paciente orientada a inibi-las. A presença destas contrações caracteriza a hiperatividade do detrusor. ^(11,12,13)

A avaliação urodinâmica produz um perfil biofísico das funções vesicais e uretral de uma paciente, mas esse exame só é útil se for interpretada com referência à anamnese e ao exame físico da paciente. ⁽¹⁴⁾ Permite caracterizar, então, de forma objetiva e precisa o

distúrbio urinário real, por medida precisa das pressões em vários pontos do trato urinário baixo. Analisa, também, as relações entre a pressão abdominal, vesical e uretral nas diversas fases de enchimento vesical. A eletroneuromiografia normalmente é reservada para as pacientes que apresentam alguma neuropatia herdada ou adquirida. ⁽¹⁵⁾

As principais indicações da avaliação urodinâmica são quando: o tipo de incontinência após uma anamnese e exame físico são inconsistentes; os sintomas não se correlacionam com a anamnese e o exame físico; houver falha terapêutica; houver necessidade da confirmação diagnóstica; uma intervenção cirúrgica for planejada; há alterações no fluxo e retenção urinária ou há prolapso genital associado. ⁽¹⁵⁾

A avaliação urodinâmica consiste de vários componentes, nos quais se incluem a fluxometria, a cistometria, os estudos miccionais de fluxo e pressão, o estudo de pressão uretral, a eletromiografia do esfíncter uretral externo e a videourodinâmica. Durante o exame urodinâmico, transdutores de pressão são colocado na bexiga e no reto e as medidas das pressões abdominal e retal são aferidas, respectivamente. São fornecidas informações sobre a pressão vesical (pressão abdominal subtraída à pressão retal) durante o enchimento e esvaziamento, a resistência uretral e sensibilidade vesical (Fig.2). Os resultados devem ser considerados no contexto da história do paciente. Nem a causa nem a gravidade da hiperatividade do detrusor pode ser julgado com base específica nos resultados dos testes urodinâmicos, e os resultados não predizem o sucesso do tratamento. ⁽¹⁶⁾

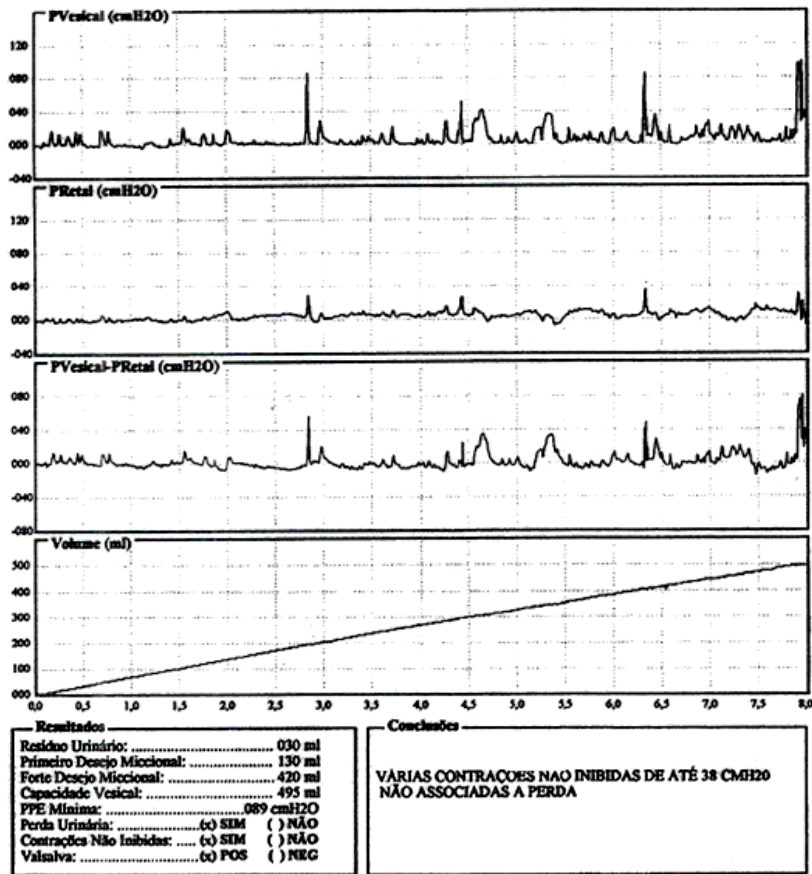


Fig. 2. Gráfico de uma Avaliação Urodinâmica mostrando inúmeras contrações não inibidas. ⁽¹⁵⁾

A IUM é caracterizada pela combinação dos sintomas das IUE associada à bexiga hiperativa, com um quadro clínico variável caso a caso. ^(6,12)

Neste projeto, detalharemos mais a respeito da SBH e suas formas de tratamento.

Os sintomas dessa síndrome determinam profundos impactos psicológicos e sociais, comprometendo a qualidade de vida. As mulheres portadoras de SBH adotam uma série de medidas comportamentais visando reduzir o impacto dos seus sintomas em seu cotidiano, tais como: uso constante de protetores, restrição hídrica, limitação de atividades físicas e sociais. ⁽⁹⁾

Antes de elegermos as possíveis causas de SBH, devemos lembrar que esta pode ser dividida em Neurogênica e Não Neurogênica, sendo a grande maioria dos casos de etiologia idiopática. Entre as possíveis causas da SBH Neurogênica, estão as doenças neurológicas, esclerose múltipla, parkinsonismo, doença vascular cerebral e Alzheimer. Já as causas da SBH Não Neurogênica incluem a obstrução vesical, cirurgias pélvicas anteriores, prolapsos genitais, medicamentos parassimpaticomiméticos, doenças dos músculos lisos, deficiência de prostraciclina e idiopática. ⁽¹⁷⁾

O diagnóstico diferencial deve ser feito, principalmente, com infecção do trato urinário (ITU) e cistite intersticial. No entanto, na falha de tratamento deve-se investigar outras causas que podem mimetizar essa síndrome como, por exemplo, uretrite, corpo estranho vesical, divertículo ureteral, fístula urinária e cistites não bacterianas (actínica, intersticial ou quimioterápica). ⁽¹⁷⁾

2. TRATAMENTO

2.1. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

O tratamento é clínico na grande maioria das pacientes, visando, com o uso de medicamentos, o relaxamento a musculatura detrusora por meio do uso de anticolinérgicos, antiespasmódicos e antidepressivos tricíclicos. ^(11,13) (Tab. 1) Atualmente, a principal estratégia para o tratamento da SBH consiste na utilização de fármacos anticolinérgicos com objetivo de reduzir a atividade contrátil do músculo detrusor, bloqueando-se os receptores muscarínicos na junção neuromuscular (Fig. 3). ⁽¹⁸⁾

Tab. 1. Drogas usadas no tratamento da IUU, nível de evidência e grau de recomendação. ⁽¹⁹⁾

Medicações	Nível de Evidência	Grau de Recomendação
Darifenacina	1	A
Fesoterodina	1	A
Imipramina	3	C
Oxibutinina	1	A
Solifenacina	1	A
Tolterodina	1	A
Trospio	1	A

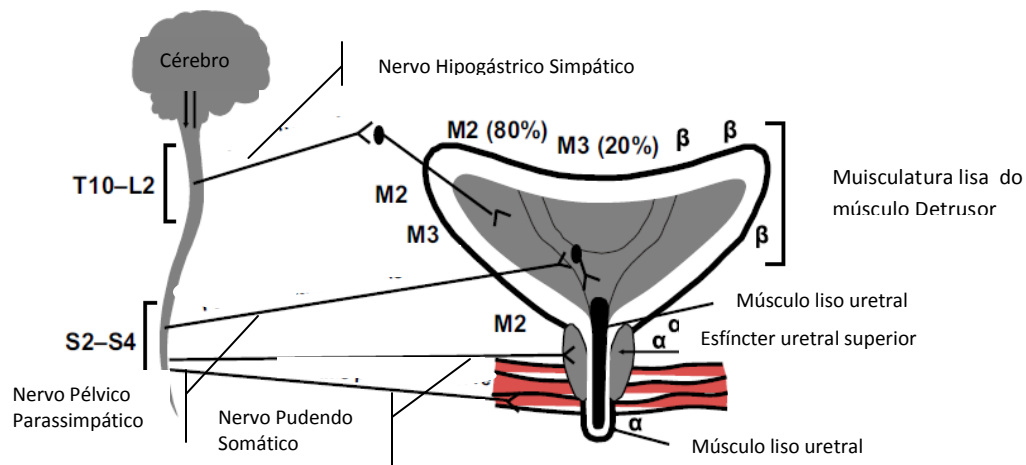


Fig.3. Neurofisiologia do Trato Urinário Inferior. ⁽²⁰⁾

Cinco tipos de receptores muscarínicos já foram identificados em órgãos e tecidos humanos, incluindo bexiga, glândulas salivares e lacrimais, trato gastrointestinal e sistema nervoso central. (Tab. 2) Os tipos M2 e M3 são os predominantes na bexiga. ⁽¹⁸⁾

Tab. 2. Drogas antimuscarínicas e seletividade aos receptores. ⁽²⁰⁾

Medicação	Subtipo de Receptor Muscarínico
Darifenacina	Seletividade relativa aos M3
Fesoterodina	Bloqueio similar aos M2 e M3
Imipramina	Seletividade relativa aos M1 e M3
Oxibutinina	Seletividade relativa aos M1 e M3
Solifenacina	Seletividade relativa aos M1 e M3
Tolterodina	Bloqueio similar aos M2 e M3; relativamente não seletivos
Trospio	Bloqueio similar aos M2 e M3; relativamente não seletivos

O uso continuado dessas substâncias pode causar efeitos colaterais, com incidência que varia de 2 a 66%, levando ao abandono em grande parte dos casos. ⁽¹³⁾ Entre os efeitos colaterais, podemos destacar: sialoquiese, diminuição da secreção gástrica, náuseas, cefaléia, visão borrada, além de distúrbios cognitivos, como a diminuição da memória para fatos recentes. ^(18,21)

2.1.1. Cloridrato de OXIBUTININA

É um agente antimuscarínico, antiespasmótico e com ação anestésica local, sendo o medicamento mais comumente utilizado para o tratamento da SBH. Apresenta afinidade pelos receptores M1 e M3. ⁽²²⁾

A oxibutinina de liberação imediata foi o primeiro agente dessa classe a ser utilizado no tratamento da SBH com dose recomendada de cinco miligramas de oito em oito horas. O seu uso prolongado é freqüentemente limitado por seus efeitos adversos. ⁽²³⁾

Com o intuito de melhorar à adesão ao tratamento, outras apresentações têm sido desenvolvidas como a oxibutinina de liberação prolongada, usada apenas uma vez ao dia, e a oxibutinina de uso transdérmico. Desta forma, efeminam-se as flutuações séricas da droga responsáveis pelo surgimento da maioria dos efeitos colaterais. ⁽²⁴⁾

Em 2003, a apresentação transdérmica foi liberada pelo *Food and Drug Administration* (FDA). A via transdérmica apresenta as menores taxas de efeitos adversos, provavelmente por uma menor conversão da oxibutinina em seus metabólitos, especialmente a

desetiloxibutinina, que está associada à redução da atividade das glândulas salivares. Algumas pacientes podem, no entanto, apresentar reações cutâneas no local da aplicação, como eritema e prurido. ⁽²⁵⁾

2.1.2. Tartarato de TOLTERODINA

É uma amina terciária e seu metabólito ativo tem um perfil semelhante ao seu, o que contribui para sua eficácia terapêutica. Não apresenta seletividade a nenhum subtipo de receptor muscarínico, entretanto possui maior seletividade à bexiga do que às glândulas salivares, diminuindo seus efeitos adversos. ^(22, 24) Duas formas de apresentação estão disponíveis, liberação imediata e liberação prolongada. Esta última tem mostrado maior tolerabilidade e aderência das pacientes por apresentar menor flutuação sérica.

Comparando-se o número de episódios de urge-incontinência, incontinência e frequência, a oxibutinina de liberação prolongada mostrou-se mais efetiva que a tolterodina de liberação imediata. As taxas de efeitos adversos foram semelhantes. No entanto, quando comparados ambos os agentes em sua apresentação prolongada, a tolterodina mostrou ser mais bem tolerada pelos pacientes. ⁽²⁶⁾

2.1.3. Bromidrato de DARIFENACINA

Trata-se de uma droga anticolinérgica com maior seletividade M3 do que as demais de sua classe, portanto, com menos efeitos adversos cognitivos.⁽²⁵⁾ Foi aprovada pelo FDA em 2004 e lançada na Europa e nos Estados Unidos no início de 2005. Apenas recentemente foi aprovada para uso no Brasil. Encontra-se disponível apenas na forma de liberação prolongada, com uso uma vez ao dia.

Em estudos placebo-controlados, a darifenacina mostrou ser eficaz na redução do número de episódios de incontinência por urgência, da frequência miccional e da intensidade da urgência.⁽⁵⁶⁾ Alguns autores demonstraram que a darifenacina causa menos sialoquiese do que a oxibutinina. A constipação intestinal parece ser maior do que em outros agentes e, no entanto, embora significativa, não levou à interrupção do uso.⁽²⁸⁾

2.1.4. Succinato de SOLIFENACINA

É um agente antimuscarínico seletivo da bexiga. Ainda não está disponível no Brasil. É uma amina terciária comprovadamente mais eficaz que o placebo no tratamento de todos os sintomas relacionados à SBH, aumentando também, o volume por micção.⁽²⁹⁾

Os efeitos adversos encontrados não diferem dos outros fármacos já citados e são relatados como leves e moderados. Quando comparada a tolterodina, a solifenacina mostrou-se superior à primeira na diminuição dos episódios de urge-incontinência.⁽²⁹⁾

2.1.5. Cloreto de TRÓSPPIO

É uma amina quaternária que não apresenta seletividade a nenhum subtipo de receptor muscarínico. Seu diferencial é atravessar a barreira hematoencefálica em quantidade limitada, diminuindo os efeitos no sistema nervoso central. Ainda não disponível no Brasil. Em estudos recentes, o tróspio mostrou ser tão eficaz na redução dos sintomas de SBH quanto a oxibutinina, porém, com maior adesão devido a menor incidência de efeitos adversos. ⁽⁵⁷⁾

2.1.6. Fumarato de FESOTERODINE

Agente antimuscarínico mais novo do mercado farmacêutico, seletivo para receptores M2 e M3. É uma pró-droga da tolterodina, mas com eficácia superior à tolterodina de liberação lenta. Foi aprovado pelo FDA em Outubro 2008, mas ainda não está disponível no Brasil. Mostou-se superior ao placebo na diminuição dos sintomas de urgência, frequência e urge-incontinência, porém apresentando efeitos colaterais semelhantes às outras drogas. ⁽²²⁾

2.1.7. Cloridrato de IMIPRAMINA

É um antidepressivo tricíclico com nível três de evidência clínica para uso em pacientes com SBH. ^(19, 21) Apresenta taxa de sucesso entre 44-90% no tratamento de IUU.

⁽³¹⁾

Possui ação anticolinérgica e alfa-adrenérgica indireta, pois inibe a recaptação de noradrenalina e de serotonina, promovendo relaxamento do músculo detrusor e aumento da pressão intrauretral. ⁽³³⁾ Diminui, assim, os episódios de perda urinária, tratando-se de uma boa alternativa, principalmente nos casos de incontinência urinária mista.

Em mulheres na menopausa, a associação com estrógeno local promove aumento da sensibilidade dos receptores alfa-adrenérgicos com potencialização dos efeitos terapêuticos. Sua posologia habitual é de 25 a 100mg ao dia. Os efeitos colaterais incluem boca seca, constipação, taquicardia e visão borrada, além de fadiga, suor excessivo, cefaléia, tremores musculares e desconforto epigástrico. ⁽²¹⁾

Atualmente, o SUS, disponibiliza apenas a Imipramina como medicamento para o tratamento da SBH, sendo a alternativa mais barata no mercado brasileiro. Ainda apresenta grau de recomendação C por ser um medicamento antigo e não ter ensaios clínicos randomizados.

2.1.8. Outros Fármacos

Ainda podemos citar algumas drogas não convencionais que também podem ser utilizadas no tratamento da SBH.

Os antiinflamatórios não esteróides têm um potencial terapêutico em função da inibição da prostaglandina sintase, interferindo favoravelmente nas contrações vesicais mediadas por essa via. Entretanto são necessárias doses muito elevadas, levando a efeitos colaterais como epigastralgia, hepatotoxicidade e alterações cardiovasculares.

Os bloqueadores dos canais de cálcio, como nifedipina, diltiazem e verapamil também têm potencial benéfico. As contrações vesicais involuntárias dependem do influxo de cálcio para as células do detrusor. O bloqueio desse mecanismo inibe a contração, porém, com efeitos colaterais importantes por sua ação não seletiva.⁽²⁵⁾

2.1.9. Toxina BOTULÍNICA

O uso da toxina botulínica tem sido apontado como uma alternativa no tratamento de SBH refratária ao uso das drogas anticolinérgicas.

É uma das neurotoxinas mais potentes conhecidas, sendo produzida por uma bactéria anaeróbia gram-positiva, o *Clostridium botulinum*, sendo os sorotipos A e B utilizados na prática clínica.

O mecanismo de ação é o bloqueio pré-sináptico da acetilcolina, quando administrada em injeções intravesicais, provocando uma paralisia flácida prolongada no músculo detrusor.⁽³⁴⁾ Um fator limitante ao seu uso é o alto custo considerando-se que seu efeito é transitório, variando de três a nove meses, necessitando de aplicações repetidas.

Existem também inconvenientes da sua aplicação que devem ser considerados antes do procedimento, sendo o mais importante a retenção urinária com necessidade de cateterismo intermitente. Pode ainda ocorrer resíduo pós-miccional elevado e infecções urinárias de repetição.^(35, 36)

2.2. TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO

Além do tratamento farmacológico, contamos com outras modalidades terapêuticas que podem ser utilizadas associadas ou não a fármacos. Essas modalidades contam com o auxílio de uma equipe multidisciplinar. Entre as modalidades para o tratamento da IU, podemos destacar as técnicas comportamentais, o tratamento fisioterápico com os exercícios perineais e a eletroestimulação do assoalho pélvico.

2.2.1. TERAPIA COMPORTAMENTAL

A terapia comportamental, segundo a ICS, compreende a análise e a alteração da relação do sintoma da paciente e seu ambiente para modificação de maus hábitos miccionais. ^(1, 37) Baseia-se na associação de técnicas as quais têm como princípio a educação das pacientes sobre sua patologia e, a partir daí, o desenvolvimento de estratégias para minimizar ou eliminar a incontinência urinária. É especialmente indicada para pacientes com freqüência urinária, urgência e urge-incontinência. ⁽³⁾

2.2.1.1. Educação da Paciente

A educação da paciente sobre a anatomia e a fisiologia do trato urinário inferior constituiu parte fundamental da terapia comportamental e baseia-se no controle cortical da micção. É necessário que a paciente compreenda o papel da bexiga e dos músculos do assoalho pélvico. ^(39, 40) Essa técnica pode ser efetiva quando a paciente é motivada e orientada com expectativas reais a serem atingidas. ⁽⁴¹⁾

2.2.1.2. Reeducação ou Treinamento Vesical

A reeducação vesical é uma alternativa efetiva de tratamento para as mulheres portadoras de SBH, não acarretando efeitos colaterais. Constitui um procedimento que visa a modificação do funcionamento da bexiga baseado nas informações da própria paciente,

sendo realizada de forma gradativa. ⁽⁴²⁾ O objetivo é que a paciente readquira o controle sobre o reflexo da micção, considerando que o treinamento melhora a inibição cortical sobre o funcionamento do trato urinário inferior. ⁽³⁹⁾

Consiste no estabelecimento de micções em horários pré-determinados, mesmo que não haja urgência e/ou desejo de urinar. O intervalo inicial entre as micções é definido como o menor período observado no diário miccional da paciente. O intervalo inicial deve ser aumentado gradativamente até atingir um período de três a quatro horas entre as micções. Entre os intervalos a paciente é orientada a reprimir ao máximo a urgência e a micção.

Os fatores preditivos mais importantes para o sucesso são a paciente estar disposta e estimulada a realizar o tratamento. ⁽⁴³⁾

2.2.1.3. Controle da Ingestão Hídrica e Dieta

O monitoramento da ingestão hídrica consiste da instrução à paciente quanto ao aumento ou redução da quantidade de líquido a ser ingerido por dia, principalmente água. A quantidade recomendada é de seis a oito copos por dia. É importante que a paciente reduza a quantidade de certas substâncias como álcool, cafeína, nicotina, frutas cítricas e bebidas gaseificadas, considerados como irritativos da mucosa vesical. ^(39,41, 42)

2.2.1.4. Exercícios Perineais

Alguns estudos mostram que os exercícios para o assoalho pélvico favorecem melhor suporte do colo vesical. Os exercícios são efetivos para a urge-incontinência porque reforçam o reflexo de contração do assoalho pélvico, causando inibição da contração do detrusor. ^(37, 44) A hipótese é que os efeitos dos exercícios do assoalho pélvico na hiperatividade detrusora são mediados por ação reflexa: “reflexo de inibição voluntária da micção”. ⁽⁴⁵⁾

A realização de exercícios de contração e relaxamento da musculatura perineal em sessões de trinta minutos, duas vezes por semana pode promover melhora nos sintomas de SBH em torno de 76% dos casos, após três meses de tratamento. A prática desses exercícios pode ser dividida em duas ou mais sessões por dia, o que ajuda a evitar problemas de fadiga muscular e facilita a conscientização do uso da musculatura. ^(37, 45, 46) As pacientes devem ser assistidas por um fisioterapeuta e, concomitantemente, orientadas a praticarem os exercícios livremente em casa.

Os exercícios podem ser realizados nas posições ortostática, supina e sentada. ⁽¹³⁾ A incidência de efeitos colaterais nesta opção de tratamento é praticamente nula.

2.2.2. ELETROESTIMULAÇÃO

A eletroestimulação gera contração passiva dos músculos do assoalho pélvico e desencadeia a atividade contrátil do detrusor. Acredita-se que o estímulo elétrico seja capaz de aumentar a pressão intra-uretral, por meio da estimulação direta dos nervos aferentes para a musculatura periuretral, mas também aumenta o fluxo sanguíneo para os músculos da uretra e do assoalho pélvico, restabelece as conexões neuromusculares, hipertrofiando e modificando seu padrão de ação, com o acréscimo do número de fibras rápidas. ⁽⁴⁷⁾

A eletroestimulação transvaginal tem sido amplamente utilizada com taxas de cura variando de 30 a 50% e melhora clínica entre 6 e 90%. ⁽⁴⁷⁾ É contra-indicada para pacientes virgens, usuárias de marcapasso cardíaco e gestantes, além de poder ser dificultada pelo grau de atrofia vaginal durante a introdução do eletrodo.

Alguns efeitos colaterais são descritos após a eletroestimulação transvaginal. Entre os mais comuns, destacam-se dor, irritação vaginal e infecção urinária. Com o uso da terapia de curta duração (estímulos de intensidade submáxima, ajustados ao nível de tolerância à dor da paciente), a incidência desses efeitos diminuiu de forma significativa, com taxas que variam de 0 a 14%. ⁽⁴⁷⁾

A eletroestimulação do nervo tibial posterior (nervo aferente de Stoler) foi aprovada pelo FDA em 2000, é uma técnica de neuromodulação menos invasiva, mais fácil de

executar e bem tolerada pela paciente. Cerca de 60 a 70% das pacientes tratadas apresenta melhora. ⁽⁴⁸⁾

3. REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract infection: report from the standardization sub-committee of international Continence Society. *Urology*. 2003;61(1):37-49.
2. Fonseca ESM, Fonseca MCM. Incontinência urinária feminina e qualidade de vida. In: Moreno AL. *Fisioterapia em Uroginecologia*. 1 ed. São Paulo: Manole; 2004. p. 95-8.
3. Hampel C, Artibani W, Espuña Pons M, et al. Understanding the burden of stress urinary incontinence in Europe: a qualitative review of the literature. *Eur Urol*. 2004;46:15-27.
4. Culligan PJ, Heit M. Urinary Incontinence in Women: Evaluation and Management. *The American Academy of Family Physicians* 2000;1-13.
5. Hannestad et al. A community-based epidemiological survey of female urinary incontinence: the Norwegian EPINCONT study. *J Clin Epidemiol* 2000;53(11):1150-7[Nov].
6. Rett MT, Simões JA, Hermann V, et al. Qualidade de vida em mulheres após tratamento da incontinência urinária de esforço com fisioterapia. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2007;29(3):134-40.
7. Geo M.S, et al. Bexiga Hiperativa. In: Baracho EL. *Fisioterapia Aplicada a Obstetrícia – Aspectos de Ginecologia e Neonatologia*. 3 ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2002. p. 341-62.

8. Abrams P. Detrusor instability and bladder outlet obstruction. *Neurologol urodyn.* 2002;(4): 317-9.
9. Irwin DE, Milsom I, Kopp Z, et al. Impact of overactive bladder symptoms on employment, social interactions and emotional well-being in six European countries. *BJU Int.* 2006;97(1):96-100.
10. Wein AJ. Diagnosis and treatment of the overactive bladder. *Urology.* 2003;62(5 Suppl 2):20-7.
11. Girão MJBC, Sartori MGF, Baracat EC, et al. Cirurgia vaginal e uroginecologia. In: Ribeiro RM, de Rossi P, Barros JP. *Hipertividade do detrusor.* São Paulo: Artes Médicas; 2002. p.135-41.
12. Feldner PC, Fonseca ESM, Sartori MGF, et al. Overactive bladder syndrome and quality of life. *Femina.* 2005;33(1):13-8.
13. Arruda RM, Souza GO, Castro RA, et al. Hiperatividade do detrusor: comparação entre oxibutinina, eletroestimulação do assoalho pélvico e exercícios perineais. Estudo randomizado. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2007;29(9):452-8.
14. Menefee AS, Wall LL. Incontinência, Prolapso e Distúrbios do Assoalho Pélvico. In: Berek. *Novak Tratado de Ginecologia.* 13º edição. Rio de Janeiro. Editora Guanabara Koogan S.A., 2005.p.600-61.

15. Ramos GLR, Oliveira FR, Schmidt, AP. Avaliação da Incontinência Urinária Feminina. In: Freitas F, et al. Rotinas em Ginecologia. 6º edição. Porto Alegre. Editora Artmed, 2011.p.221-37.
16. Nygaard I. Idiopathic Urgency Urinary Incontinence. The New England Journal of Medicine. 16Sep2010;363(12):1156-62.
17. Davila GW, Neimark M. The overactive bladder: prevalence and effects on quality of life. Clin Obstet Gynecol. 2002;45(1):173-81.
18. Hesch K. Agents for treatment of overactive bladder: a therapeutic class review. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2007;20(3):307-14.
19. Athanasopoulos A, Perimenis P. Pharmacotherapy of urinary incontinence. Int Urogynecol J.2009;20:475-482.
20. Sacks EK, Arya LA. Pharmacologic management of urinary Incontinence, Void Dysfunction, and Overactive Bladder. Obstet Gynecol Clin N Am.2009;36:493-507.
21. Ouslander JG. Management of overactive bladder. N Engl J Med. 2004;350(8):786-99.
22. Emily K, et al. Pharmacologic management of Urinary Incontinence, voiding dysfunction and overactive bladder. Obstet Gynecol Clin N Am. 2009;36:493-507
23. McCrery RJ, Appell RA. Oxybutinin: an overview of available formulations. The Clin Risk Manag. 2006;2(1)19-24.

24. Appell RA. Pharmacotherapy for overactive bladder: an evidence-based approach to selecting an antimuscarinic agent. *Drugs*. 2006;66(10):1361-70.
25. Anderson RU, Brown JS, Mobley D. Once daily controlled versus immediate release oxybutinin chloride for urge urinary incontinence. OROS Oxybutynin Study Group. *J Urol*. 1999;161(6):1809-12.
26. Van Kerrebroeck P, Kreder K, Jonas U, et al. Tolterodine Study group. Tolterodine once-daily: superior efficacy and tolerability in the treatment of the overactive bladder. *Urology*. 2001;57(3):414-21.
27. Steers WD. Darifenacin: Pharmacology and clinical usage. *Uro Clin North Am*. 2006;33(4):475-82.
28. Haab, F. Darifenacin in the treatment of overactive bladder. *Drugs Today (Barc)*. 2005;41(7):441-52. Review.
29. Chapple CR, Fiani JA, Indig M, et al. Treatment outcomes in the star study: a subanalysis of solifenacin 5 mg and tolterodine ER 4 mg. *Eur Urol*. 2007;52(4):1195-203.
30. Halaska M, Ralph G, Wiedemann A, 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):392-9.

31. Hunsballe JM, et al. Clinical options for Imipramine in the management of urinary incontinence. *Urology Research*. 2001; 29:118-125.
33. Andersson KE, Sjögren C. Aspects on the physiology and pharmacology of the bladder and urethra. *Prog Neurobiol*. 1982;19(1-2):71-89.
34. Schurch B. Botulinum toxin for the management of bladder dysfunction. *Drugs*. 2006;66(10):1301-18.
35. Jeffery S, Fynes M, Lee F, et al. Efficacy and complications of infradetrusor injections with botulinum toxin A in patients with refractory idiopathic detrusor overactivity. *BJU Int*. 2007;100(6):1302-6.
36. BrubakerL, Richter HE, Visco A, et al. Refractory idiopathic urge urinary incontinence and botulinum A injection. *J Urol*. 2008;180(1):217-22.
37. Messer KL, Hines SH, Raghunathan TE, et al. Self-efficacy as a predictor to PFMT adherence in a prevention of urinary incontinence clinical trial. *Health Educ Behav*. 2007;34(6):942-52.
38. Payne CK. Behavior therapy for overactive bladder. In: Wein AJ. (Ed.). *Editorial Consultant, Clinical Urography* (2 ed). Philadelphia, PA: WB Saunders, Co.;2000.
39. Herschorn S, Becker D, Müller E, et al. Impact of a health education intervention in overactive bladder patients. *Can J Urol*. 2004; 11(6):2430-7.

40. Davies JA, Hosker J. An evaluation of the efficacy of in-patient bladder retraining. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2000; 11(5):271-5.
41. Gormey EA. Biofeedback and behavior therapy for management of female urinary incontinence. *Urol Clin North Am.* 2002;29(3):551-7.
42. Burgio KL. Influence oh behavior modification on overactive bladder. *Urology.* 2002;60(5 Suppl 1):72-6.
43. Geo M.S, et al. Bexiga Hiperativa. In: Baracho EL. *Fisioterapia Aplicada a Obstetrícia – Aspectos de Ginecologia e Neonatologia.* 3 ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2002. p. 341-62.
44. Hay-Smith J, Dumoulin C. Pelvic floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments for urinary incontinence in women (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 3, 2008.* Oxford: Update Software.
45. Shafik A, Shafik IA. Overactive bladder inhibition in response to pelvic floor muscle exercises. *World J Urol.* 2003;20(6):374-7.
46. Sampsel CM, et al. Group teaching of pelvis floor and bladder training: function and knowledge outcomes. Conference ICS, 2003. Florence, Italy.
47. Yamanishi T, Yasuda K. Eletrical stimulation for stress incontinence. *Int Urogynecol J.* 1998;9:281-90.

48. Van der Palf F, Van Balken MR, Heesakkers JP, et al. Percutaneous tibial nerve stimulation in the treatment of refractory overactive bladder syndrome: is maintenance treatment necessary? *BJU Int.* 2006;97(3):547-50.
49. Bo K, Talseth T, Holme I. Single blind, randomised controlled trial of pelvic floor exercises, electrical stimulation, vaginal cones, and no treatment in management of genuine stress incontinence in women. *British Medical Journal.* 1999;318(7182):487-93.
50. Fonseca ESM, Camargo ALM, Castro RA, et al. Validação do questionário de qualidade de vida (King's Health Questionnaire) em mulheres brasileiras com incontinência urinária. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2005;27(5):235-42
51. Hunsballe JM, Djurhuus, JC. Clinical options for imipramine in the management of urinary incontinence. *Urol Res.* 2001;29:118-125.
52. Castleden CM, Duffin HM, Gulati RS. Double-blind study of imipramine and placebo for incontinence due to bladder instability. *Age Ageing.* 1986;15:299.
53. Jarvis J. A controlled Trial of bladder drill and drug therapy in the management of detrusor instability. *Br J Urol.* 1981;53:565.

54. Urinary incontinence: the management of urinary incontinence in women. NICE Clinical guidelines CG40. Issued: October 2006. Disponível em: <
<http://guidance.nice.org.uk/CG40>>.
55. Snustad DG, Rosenthal T. Urinary incontinence in the elderly. *Am Fam Physician*. 198; 32:182.
56. Cardozo L, Dixon A. Increased warning time with darifenacin: a new concept in the management of urinary urgency. *Journal of Urology*. 2005;173(4):1214-18.
57. Sandvik H, Espuna M, Hunskaar S. Validity of the incontinence severity index: comparison with pad-weighing tests. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2006 Sep;17(5):520-4.

4. JUSTIFICATIVA

Não existem estudos, até hoje publicados, que utilizem a Imipramina como primeira opção de tratamento para as pacientes com Síndrome da Bexiga Hiperativa que nunca foram submetidas a quaisquer tratamentos prévios. A Imipramina é o único medicamento disponível para uso no Sistema Único de Saúde do Brasil, sendo a alternativa mais barata no mercado brasileiro para o manejo desta patologia.

5. OBJETIVO

Validar o uso da Imipramina como opção segura e eficaz para as paciente com Síndrome da Bexiga Hiperativa.

Verificar a ocorrência e a frequência dos efeitos adversos do uso da Imipramina.

6. HIPÓTESE OPERACIONAL

Atuando como um agente anticolinérgico, a Imipramina leva a uma melhora da instabilidade do músculo detrusor por promover seu relaxamento e, através, da sua ação alfa-adrenérgica indireta, promove também um aumento da pressão intrauretral, melhorando o tônus esfinteriano, contribuindo na redução da perda urinária.

Imipramina *versus* Tratamento Conservador em mulheres com Síndrome da Bexiga Hiperativa.

Burmann, R.H.J.S.¹, Oliveira, F.R.², Valério, E.G.², Martins-Costa, S.H.³, Ramos, J.G.L.⁴

Síndrome da Bexiga Hiperativa (SBH) é caracterizada por urgência urinária acompanhada de polaciúria e noctúria. O tratamento clínico visa relaxar o detrusor com anticolinérgicos ou antidepressivos tricíclicos. A Imipramina é um antidepressivo tricíclico com ação anticolinérgica e alfa-adrenérgica indireta. OBJETIVOS: Validar a Imipramina como opção para paciente com SBH e verificar seus efeitos adversos. MÉTODOS: Ensaio clínico randomizado cruzado em mulheres com SBH atendidas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. RESULTADOS: 38 mulheres foram randomizadas, sendo 6 excluídas. 32 pacientes foram submetidas a três meses de tratamento conservador e três meses de uso de Imipramina. Ao final de 6 meses foi realizada a análise estatística. 24 pacientes mantiveram o uso da medicação após o término do estudo. Não houve diferença entre os grupos em relação aos dados demográficos, comorbidades, uso de medicações, cirurgias, distopias, efeitos colaterais, tempo de suspensão da medicação e Pressão de Perda Urinária (VLPP). Houve diferença estatística ($p < 0,05$) em relação à presença de Contrações Não Inibidas. A análise da Percepção Geral da Saúde não mostrou diferença estatística, mas em relação à avaliação do Impacto da Incontinência (II), houve diferença significativa no grupo de realizou tratamento com Imipramina, com uma melhora da perda urinária de 16,3 vezes quando comparadas ao início da alocação. A análise do escore foi significativa na interação do grupo com o tipo de tratamento utilizado em determinado momento do tempo. CONCLUSÕES: Como única medicação disponível no Sistema Público de Saúde no Brasil para o tratamento da SBH, podemos utilizá-la como opção ao anticolinérgico hoje usado, a oxibutinina, uma vez que se mostrou segura em relação aos efeitos colaterais e significância em relação ao tratamento conservador.

Palavras-chave: imipramina, síndrome bexiga hiperativa, urgência urinária

Overactive Bladder Syndrome (SBH) is characterized by urinary urgency accompanied by urinary frequency and nocturia. Medical treatment aims to relax the detrusor with anticholinergic drugs or antidepressants tricyclics. Imipramine is a tricyclic antidepressant with anticholinergic action and alpha-adrenergic indirectly. OBJECTIVES: To validate Imipramine as an option for patients with SBH and check its adverse effects. METHODS: A randomized crossover clinical trial in women with SBH attended at Hospital de Clínicas de Porto Alegre. RESULTS: 38 women were randomized, 6 deleted. 32 patients underwent three months of conservative treatment and three months of use of imipramine. At the end of 6 months was performed statistical analysis. 24 patients continued medication use after the study. There was no difference between groups regarding demographics, comorbidities, medication use, surgery, dystopias, side effects, length of suspension of medication and urinary loss pressure (VLPP). There was statistical difference ($p < 0.05$) compared to the presence of uninhibited contractions. Analysis of General Health Perception was not statistically different, but in relation to assessing the impact of incontinence (II), there was significant difference in the group treated with imipramine held, with an improvement in urinary loss of 16,3 times when compared to beginning of the allocation. The analysis of the score was significant in the interaction of the group with the type of treatment used in a given moment in time. CONCLUSIONS: As the only medication available in the Public Health System in Brazil for the treatment of SBH, we can use it as an option now used anticholinergics, oxybutynin, since proved to be safe with regard to side effects and significance in relation to treatment conservative.

Keywords: imipramine, overactive bladder syndrome, urinary urgency

1 Médica Ginecologista e Obstetra; mestranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas pela UFRGS.

2 Doutor(a) em Ciências Médicas pela UFRGS. Médico(a) Ginecologista e Obstetra do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do HCPA.

3 Professor Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UFRGS. Chefe do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do HCPA. Doutor em Ciências Médicas pela UFRGS.

4 Professor Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UFRGS. Chefe do Setor de Uroginecologia do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do HCPA. Doutor em Ciências Médicas pela UFRGS.

INTRODUÇÃO

Segundo a Sociedade Internacional de Continência (ICS), a incontinência urinária (IU) consiste em perdas involuntárias de urina pela uretra, que acarreta um problema social e higiênico, podendo ser objetivamente demonstrada. Trata-se de um problema de saúde pública encontrado em qualquer período da vida e em todas as faixas etárias, cujo risco aumenta com a idade, podendo determinar uma série de conseqüências físicas, econômicas, psicológicas e sociais que podem interferir na qualidade de vida das mulheres de forma negativa, levando-as a uma mudança de comportamento, isolamento e à depressão. ^(1,2,3) Estima-se que apenas metade das pacientes sintomáticas relata suas queixas ao médico. ⁽⁴⁾

A Síndrome da Bexiga Hiperativa (SBH) é definida como uma síndrome caracterizada pela presença de urgência com ou sem incontinência, usualmente acompanhada de freqüência e noctúria, na ausência de fatores metabólicos, infecciosos ou locais. ⁽¹⁾ Alguns estudos revelam a prevalência entre 30 e 65% das mulheres na idade adulta incontinentes, dependendo da faixa etária considerada. ⁽⁵⁾ Os sintomas dessa síndrome determinam profundos impactos psicológicos e sociais, comprometendo a qualidade de vida. ⁽⁵⁾

O diagnóstico é clínico, porém quando o estudo urodinâmico é realizado, durante a cistometria, observam-se contrações involuntárias do músculo detrusor durante a fase de enchimento vesical que provocam a sensação de urgência miccional, desencadeando abertura do esfíncter uretral e resultando em perda urinária com baixo volume vesical,

mesmo estando a paciente orientada a inibi-las. A presença destas contrações caracteriza a hiperatividade do detrusor. ^(6,7,8)

O tratamento é clínico na grande maioria das pacientes, visando, com o uso de medicamentos, o relaxamento a musculatura detrusora por meio do uso de anticolinérgicos, antiespasmódicos e antidepressivos tricíclicos. ^(6,8) Atualmente, a principal estratégia para o tratamento da SBH consiste na utilização de fármacos anticolinérgicos com objetivo de reduzir a atividade contrátil do músculo detrusor, bloqueando-se os receptores muscarínicos na junção neuromuscular. ⁽⁹⁾ O uso continuado dessas substâncias pode causar efeitos colaterais, com incidência que varia de 2 a 66%, levando ao abandono em grande parte dos casos. ⁽⁸⁾ Entre os efeitos colaterais, podemos destacar: sialoquiese, diminuição da secreção gástrica, náuseas, cefaléia, visão borrada, além de distúrbios cognitivos, como a diminuição da memória para fatos recentes. ^(9,10)

A oxibutinina é o medicamento mais comumente utilizado para o tratamento da SBH, sendo considerado o medicamento padrão. Outros medicamentos utilizados são tolterodina, darifenacina, solifenacina, tróspio, fesoterodine e imipramina.

A imipramina é um antidepressivo tricíclico com nível três de evidência clínica para uso em pacientes com SBH. ⁽¹⁰⁾ Apresenta taxa de sucesso entre 44-90% no tratamento de IUU. ⁽¹¹⁾ Possui ação anticolinérgica e alfa-adrenérgica indireta, pois inibe a recaptação de noradrenalina e de serotonina, promovendo relaxamento do músculo detrusor e aumento da pressão intrauretral. ⁽¹²⁾ Sua posologia habitual é de 25 a 100mg ao dia. Os efeitos colaterais

incluem boca seca, constipação, taquicardia e visão borrada, além de fadiga, suor excessivo, cefaléia, tremores musculares e desconforto epigástrico. ⁽¹⁰⁾ Não existem estudos, até hoje publicados, que utilizem a Imipramina como primeira opção de tratamento para aquelas pacientes com SBH que nunca foram submetidas a quaisquer tratamentos prévios. A Imipramina é o único medicamento para o tratamento da SBH disponível para uso no Sistema Único de Saúde do Brasil, sendo a alternativa mais barata no mercado brasileiro.

MATERIAIS E MÉTODOS

Realizamos um ensaio clínico randomizado cruzado com mulheres com idade superior a 18 anos, com queixa de Incontinência Urinária de Urgência ou Mista (com principal componente de urgência), atendidas no Ambulatório de Uroginecologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre entre o período de Maio de 2010 e Agosto de 2011. Foram incluídas mulheres com Incontinência Urinária de Urgência ou Mista. Considerou-se como critérios de exclusão cirurgias pélvicas para correção de incontinência urinária há menos de dois anos; presença de infecção vaginal ou urinária; não compreender ou não assinar o consentimento informado; não compreender ou não conseguir executar o tratamento proposto; gestação ou puerpério compreendendo o período de até seis meses após o parto; intolerância ao uso de Imipramina; Incontinência Urinária de Esforço pura ou

Incontinência Mista com predomínio do componente de Esforço; Cardiopatia; Doença hepática grave; Doença renal grave com perda de função renal; Hipertireoidismo; Glaucoma de ângulo agudo; Epilepsia; Doença de Parkinson; HAS não controlada; Paciente com história de abuso de álcool ou drogas.

Não foram encontrados resultados de ensaios clínicos para imipramina, contudo utilizamos os resultados de outros antimuscarínicos para o cálculo do 'n'. Calculou-se que para uma diferença de melhora de 71% no grupo de uso da imipramina ⁽¹³⁾, e para 16% do grupo de exercícios para urgência ⁽¹³⁾, com um nível de significância de 0,05 e um poder de 80%, foram necessárias 19 pacientes em cada grupo, calculado através do programa Epi-Info. Totalizamos um "n" de 38 pacientes, estimando 20% de perdas.

O banco de dados foi desenvolvido no programa Excel e exportado para o SPSS v.18.0 para análise dos dados. Variáveis quantitativas foram avaliadas pela média e desvio padrão quando apresentarem distribuição normal e pela mediana e amplitude interquartil quando não apresentarem normalidade, aplicando, respectivamente, teste T Student e Qui Quadrado e Mann-Whitney para avaliação de significância estatística. As variáveis categóricas foram avaliadas quanto à frequência relativa percentual, sendo usado o teste de Generalização de Modelos Lineares para a avaliação de sua significância estatística. Para a comparação de Grupo e Tratamento e sua interação foi utilizado o teste de Generalização de Modelos Lineares usando a comparação de Bonferroni para observar onde havia significância na comparação pareada.

As variáveis estudadas foram o tipo de Incontinência Urinária (Urgência e Mista), a resolução da incontinência, avaliada através de identificação de contrações não inibidas na Avaliação Urodinâmica ao longo da Cistometria de Enchimento; o IMC; o Questionário de Qualidade de Vida (*King's Health Questionnaire*)⁽¹⁴⁾ (**Anexo 3**); o Questionário sobre Incontinência Urinária (*Incontinence Severity Index*)⁽¹⁵⁾ (**Anexo 4**); e os Efeitos adversos da Imipramina como boca seca, constipação, borramento visual, cefaléia, sonolência, tremores, náuseas/vômitos, taquicardia, sudorese e reações alérgicas.

As intervenções realizadas foram as seguintes: 1. Aplicação em ambos os grupos do Questionário de Qualidade de Vida e do Questionário de Incontinência Urinária. 2. Realização dos exercícios perineais e retreinamento vesical para as pacientes selecionadas, por randomização, para os três primeiros meses, apenas com tratamento conservador. 3. Utilização da Imipramina 25mg via oral à noite pelas pacientes selecionadas, por randomização, para os três primeiros meses, apenas com tratamento medicamentoso.

A seguinte série de exercícios foi padronizada:

- 10 contrações rápidas com 2 segundos de ação e 4 de repouso.

Segue:

- 10 contrações lentas com 4 segundos de ação e 8 de repouso.

Repetição da série 3 vezes com intervalo de 2 minutos entre as mesmas.

Tempo total de treino: 13 minutos, diariamente.

As pacientes foram orientadas a realizar micções programadas a cada 2-3 horas.

O seguimento das pacientes apresentou o seguinte protocolo:

Avaliação clínica, exame físico e exames complementares, se necessário, de todos os casos de IUU ou IUM com vistas à entrada no estudo, considerando critérios de inclusão e exclusão. Definição da conduta terapêutica com base na randomização. Discussão e assinatura do Termo de Consentimento Pós-Informação. Aplicação do questionário de Qualidade de Vida e de Incontinência Urinária. Orientação para exercícios pélvicos para as pacientes incluídas no grupo do tratamento conservador. Prescrição e orientação quando ao uso correto da Imipramina para as pacientes incluídas no grupo do tratamento medicamentoso. Reavaliação em três meses com novos questionários e avaliação urodinâmica em ambos os grupos. Após os três primeiros meses de tratamento para o qual a paciente foi randomizada, os grupos trocaram as suas modalidades terapêuticas, sendo realizada nova avaliação urodinâmica e aplicados os questionários ao final de mais três meses.

As pacientes assinam o termo de consentimento informado (**Anexo 1**) após a leitura do mesmo e o esclarecimento verbal das dúvidas. São respeitados princípios bioéticos fundamentais. As terapêuticas propostas vêm sendo aplicadas na prática clínica do Serviço, não havendo quebra de rotina no encaminhamento dos casos. Todas estarão realizando um tratamento com benefícios conhecidos para sua saúde.

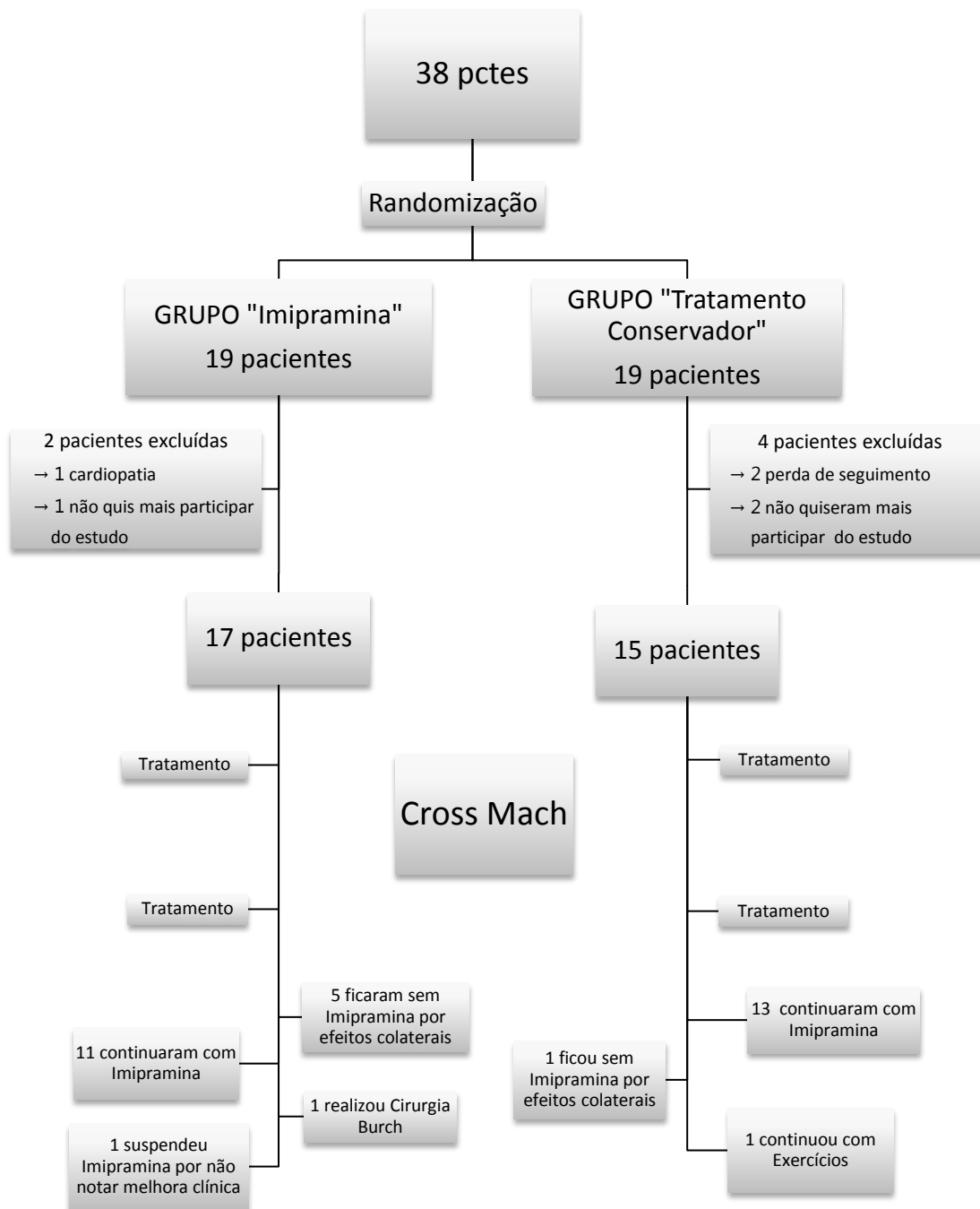


Fig. 4. Algoritmo randomização e seguimento pacientes.

RESULTADOS

Um total de 38 mulheres foram randomizadas (Fig. 4), 2 pacientes do grupo da Imipramina foram excluídas e 4 do grupo do Exercício. Essas 32 pacientes foram submetidas à três meses de tratamento conservador e três meses de uso de Imipramina. Ao final destes seis meses foi realizada a análise estatística.

Ao final do ensaio clínico podemos observar que das 17 pacientes que iniciaram com uso de imipramina, 11 mantiveram o uso, 1 suspendeu por não notar melhora, 1 suspendeu em virtude dos efeitos colaterais e 1 paciente foi submetida à cirurgia de Burch. Entre as 15 pacientes que iniciaram com tratamento conservador, 13 persistiram com a imipramina, 1 suspendeu em virtude dos efeitos colaterais e 1 paciente permaneceu apenas com exercícios. Logo, das 32 pacientes que iniciaram a randomização, 24 mantiveram seu uso após o término do estudo.

Tab. 3: Dados Demográficos das Pacientes

	Grupo "P"	Grupo "E"	IC (95%)	p
Idade ¹	53,3 (± 14,3)	54,9 (± 9,6)	(-10,4 – 7,4)	0,731
Idade 1º gestação ¹	22,7 (± 6,5)	23,1 (± 4,3)	(-4,6 – 3,8)	0,850
Idade Última gestação ¹	30,58 (± 7,65)	32,8 (± 6,6)	(-8,6 – 4,2)	0,478

Peso maior RN ¹	3878,7 (± 666)	3772,9 (± 536,6)	(-360,9 – 552,7)	0,670
IU Urgência ²	47%	33,3%		0,668
Comorbidades ²	64,7%	80%		0,444 *
Medicação ²	52,9%	80%		0,217
Cirurgias ²	70,5%	80%		0,691
Menopausa ²	70,5%	53,3%		0,522
Terapia Hormonal ²	25%	11,1%		0,603
Uso Fórcepe ²	21,4%	46,1%		0,236
IU Periparto ²	25%	35,7%		0,694
Tabagismo ²	29,4%	20%		0,691
Atividade Física ²	17,6%	26,6%		0,678
IMC ¹	26,6 (± 5,5)	30,6 (± 5,8)	(-8,1 – 0,7)	0,054
Epitélio Eutrófico ²	47%	40%		0,964
Presença de Distopias ²	64,7%	46,7%		0,503
Perda urinária à Valsalva ²	17,6%	20%		0,999 *

¹ Teste T Student; ² Qui Quadrado; * Teste exato de Fisher

Em relação aos dados demográficos, não houve diferença estatística entre as duas populações em estudo. Não houve diferença estatística entre as características avaliadas

durante o exame físico dessas pacientes, entretanto, o IMC mostrou uma tendência a ser estatisticamente significativo, mas isto poderia ser comprovado com um “n” maior.

Tab. 4: Gestações

		Gestações	Partos Normais	Cesáreas	Abortos
Imipramina	n	16	12	10	8
	% 25	2,0	1,25	1,0	1,0
	% 50	4,0	2,5	1,0	1,5
	% 75	5,0	3,75	2,0	2,75
Tratamento Conservador	n	15	13	4	4
	% 25	1,0	1,0	1,0	1,0
	% 50	2,0	2,0	1,5	1,0
	% 75	4,0	3,5	2,0	1,0
p¹		0,104	0,695 ²	0,580 ²	0,208 ²

¹ Teste Não Paramétrico de Mann-Whitney; ² Teste Exato de Fisher

Não houve diferença em relação ao número de gestações, partos normais, cesareanas e abortos entre os grupos. Como os dados não apresentaram uma distribuição

normal, tivemos que fazer a análise através de um teste não paramétrico, distribuindo os dados em percentis interquartílicos. Os gráficos abaixo demonstram mais claramente a distribuição entre os grupos.

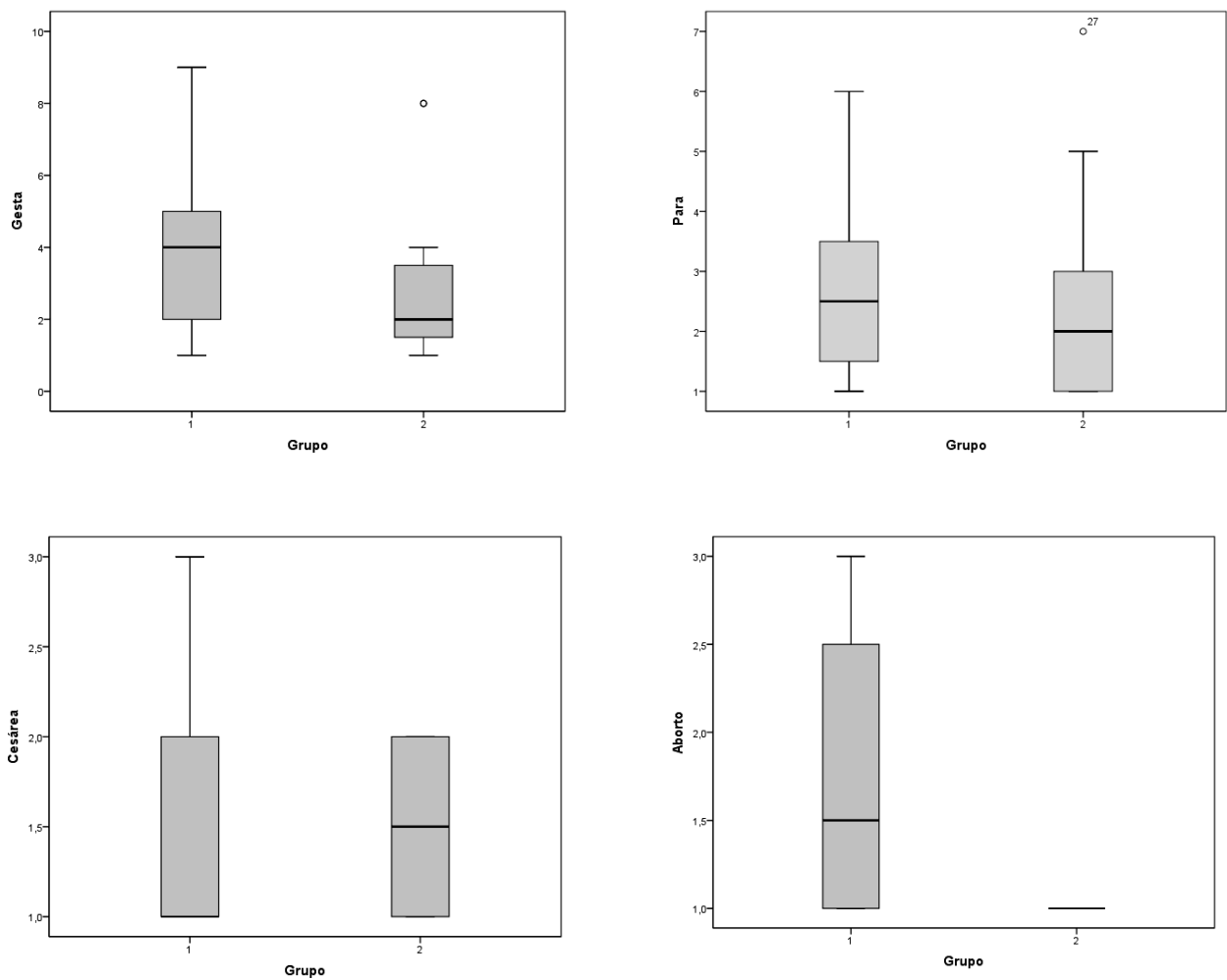


Fig. 5: Distribuição da população pelos Percentis das Variáveis x Grupos

Tab. 5: Comorbidades (5 mais prevalentes)

	n	%	% Casos
Depressão	2	5,3	8,7
Diabete Mellitus	2	5,3	8,7
HAS	13	34,2	56,5
Hepatite C	2	5,3	8,7
Hipercolesterolemia	3	7,9	13
Hipotireoidismo	3	7,9	13
Leucemia	2	5,3	8,7
THB	2	5,5	8,7
TOTAL	29	76,7	126

Não houve diferença entre as comorbidades entre os grupos. Podemos destacar a Hipertensão Arterial Sistêmica como sendo a mais prevalente entre a população estudada, acometendo 56,5% das pacientes.

Tab. 6: Medicações (5 mais prevalentes)

	n	%	% Casos
Betabloqueador	4	6,9	20

Bloqueador Canal Cálcio	4	6,9	20
Diurético Tiazídico	7	12,1	35
Inibidor Enzima Conversora da Angiotensina	9	15,5	45
Omeprazol	6	10,3	30
Sinvastatina	4	6,9	20
TOTAL	34	58,6	170

Não houve diferença entre as medicações utilizadas entre os grupos. Cabe ressaltar que as medicações anti-hipertensivas foram as mais prevalentes entre as utilizadas pelas pacientes, somando uma frequência de 120% de uso.

Tab. 7: Cirurgias (5 mais prevalentes)

	n	%	% Casos
Ligadura Tubária	4	8,2	16,7
Histerectomia Abdominal	5	10,2	20,8
Perineoplastia Anterior	8	16,3	33,3
Perineoplastia Posterior	3	6,1	12,5
Salpingooforectomia	3	6,1	12,5

TOTAL	23	46,9	95,8
--------------	----	------	------

Não houve diferença entre as cirurgias realizadas pelos entre os grupos. As cirurgias mais prevalentes em nossa população foram as cirurgias ginecológicas. A cirurgia de Perineoplastia Anterior que, antigamente era realizada com o intuito de correção de incontinência urinária, apresentou mais alta prevalência na população, tendo sido realizada em 33,3% das nossas pacientes. Como atualmente não se enquadra em cirurgia corretiva para IU, não foi critério de exclusão no momento da alocação.

Tabela 8: Distopias

	n	%	% Casos
Cistocele 1°	13	41,9	65
Cistocele 2°	5	16,1	25
Hipermobilidade uretral	2	6,5	10
Retocele 1°	8	25,8	40
Retocele 2°	3	9,7	15
TOTAL	31	100	155

Apesar de não termos encontrado diferença estatística entre os grupos no que diz respeito às distopias genitais avaliadas, podemos perceber que a Cistocele foi a alteração mais freqüente entre os grupos, estando presente em 90% das pacientes, seguida pela Retocele, presente em 55% dos casos. Cabe ressaltar que em algumas pacientes observamos mais de uma alteração anatômica. Como a Hiper mobilidade Uretral é mais prevalente em pacientes com Incontinência Urinária aos Esforços e em alguns casos de Incontinência Mista, obtivemos uma freqüência de 10% deste defeito anatômico em nossa população, o que vem ao encontro com a metodologia da alocação das pacientes.

Tabela 9: Retorno

	Grupo “T”	Grupo “E”	p
Presença Efeito Colateral ²	52,9%	41,6%	0,448
Suspendeu Medicação ²	25,5%	13,3%	0,659

² Qui Quadrado

Não houve diferença significativa em relação à presença de efeitos colaterais e à suspensão da medicação entre os grupos. Podemos considerar talvez que o número de pacientes possa ter sido insuficiente para avaliar esta variável, uma vez que são os efeitos colaterais os maiores responsáveis pela descontinuação da medicação e conseqüente falha terapêutica.

Tab. 10: Efeitos Colaterais

	n	%	% Casos
Constipação	2	10	14,3
Cefaléia	2	10	14,3
Sonolência	6	30	42,9
Tremores	1	5	7,1
Náusea/Vômitos	3	15	21,4
Taquicardia	3	15	21,4
Alergia	1	5	7,1
Outros	2	10	14,3
TOTAL	20	100	142,9

Tab. 11: Tempo e Dose de Suspensão da medicação

	n	Mínimo	Máximo	Média	DP
Tempo Uso (dias)	6	30	90	37,5	18,4
Dose Medicação (mg)	6	25	-	-	-

Em relação à frequência dos efeitos colaterais, observamos que a sonolência foi o mais citado pelas pacientes, acometendo 42,9% das mulheres, seguido por taquicardia e náuseas e vômitos, cada um uma frequência de 21,4% dos parefeitos. Destacamos aqui

também que xerostomia, um achado tão prevalente entre as usuárias de anticolinérgicos, foi responsável por apenas 14,3% das pacientes e acometeu duas pacientes estudadas.

Apenas seis pacientes suspenderam a medicação em virtude dos efeitos colaterais. Em média, a dose, no momento da suspensão, foi de 25mg e o tempo médio de uso foi de 37,5 dias.

Tivemos um índice muito elevado de abstinência para a realização das avaliações urodinâmicas e a isso devemos ao grande desconforto para a realização do exame, à negação de algumas pacientes de suspender a medicação na segunda fase da randomização e às perdas de seguimento ao longo do estudo. Acreditamos que seja por esse motivo que não tenhamos conseguido demonstrar significância estatística em relação aos valores de VLPP (Pressão de Perda Urinária). Entretanto houve diferença estatística entre as paciente que realizaram o exame com uso de imipramina e quando comparadas apenas com a realização do tratamento conservador em relação à presença de Contrações Não Inibidas. Contrações essas que são fortes indicadores, ao longo da Cistometria de Fluxo, de Hiperatividade Detrusora.

Tab. 12: Avaliação Urodinâmica – VLPP e CNI

	Exp β	IC (95%)	p
VLPP			
Grupo “I”	0,638	-1,1 – 2,4	0,476

Grupo “E”	.	.	.
Imipramina	-0,178	-2,1 – 1,7	0,852
Tratamento Conservador	.	.	.
CNI			
Grupo “I”	-1,163	-3,2 – 0,87	0,262
Grupo “E”	.	.	.
Imipramina	23,180	21,5 – 24,9	0,000
Tratamento Conservador	.	.	.

As análises subjetivas de melhora na incontinência Urinária foram realizadas através da aplicação de dois questionários em três momentos distintos: na alocação das pacientes, no retorno após os três meses de uso da imipramina e no retorno após os três meses de realização dos exercícios perineais. Os dois questionários possuem validação para a língua portuguesa e são eles, Índice de Severidade da Incontinência (ISI) e Questionário Qualidade de Vida (KHQ). Neste último, analisamos, além de seu somatório final, a Percepção Geral da Saúde (PGS) e o Impacto da Incontinência (II) nos grupos e verificamos sua diferença estatística.

Em relação ao questionário ISI, observamos diferença estatística em relação às pacientes que fizeram uso de Imipramina e o Tratamento conservador quando comparadas ao momento da Alocação. Podemos notar que o uso da Imipramina mostrou uma melhora

de 16,8 vezes em relação à alocação quando comparadas com uma melhora de 2,1 vezes do tratamento conservador.

Tab. 13: ISI

Parâmetro	Exp β	IC (95%)	p
Imipramina	16,822	(0,187 – 1,229)	0,000
Tratamento Conservador	2,098	(1,915 – 3,730)	0,009

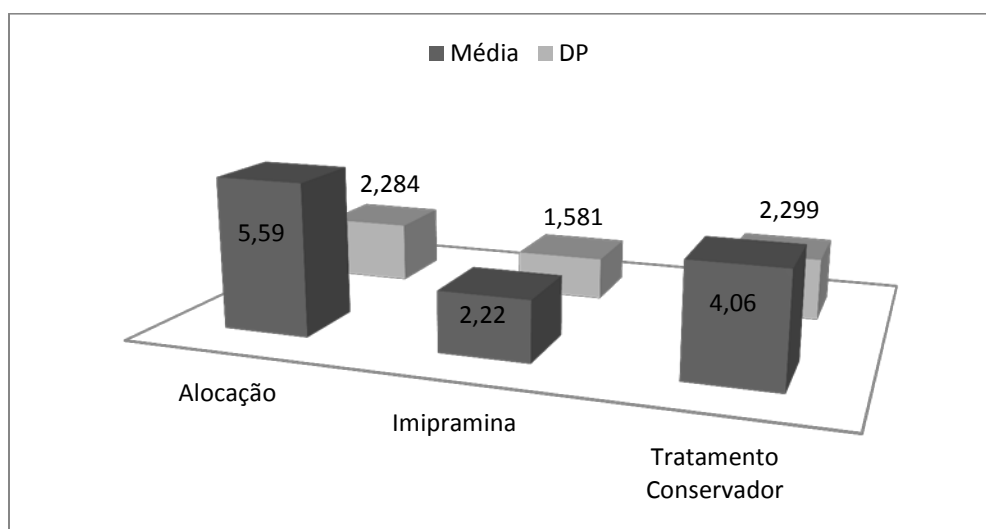


Fig. 6: Índice Severidade da Incontinência

Quando avaliados os parâmetros de PGS, nos deparamos com a presença de diferença significativa do grupo que realizou exercícios perineais em relação ao grupo da

Imipramina. Pensamos talvez que essa diferença possa ser atribuída ao fato de que muitas pacientes quando estavam em uso de Imipramina, por ser considerada uma medicação antidepressiva, acabavam por se sentir mais acometidas por essa patologia. Em relação à avaliação do II, obtivemos uma diferença significativa no grupo de realizou tratamento com Imipramina. Essas pacientes apresentaram uma melhora da perda urinária de 16,3 vezes quando comparadas ao início da alocação.

Tab. 14: KHQ – PPG e II

	Exp β	IC (95%)	p
PERCEPÇÃO GERAL SAÚDE			
Imipramina	0,335	-2,197 – 0,12	0,053
Tratamento Conservador	4,618	0,351 – 2,708	0,011
IMPACTO INCONTINÊNCIA			
Imipramina	16,283	1,316 – 3,801	0,000
Tratamento Conservador	0,355	-1,404 – 0,749	0,551

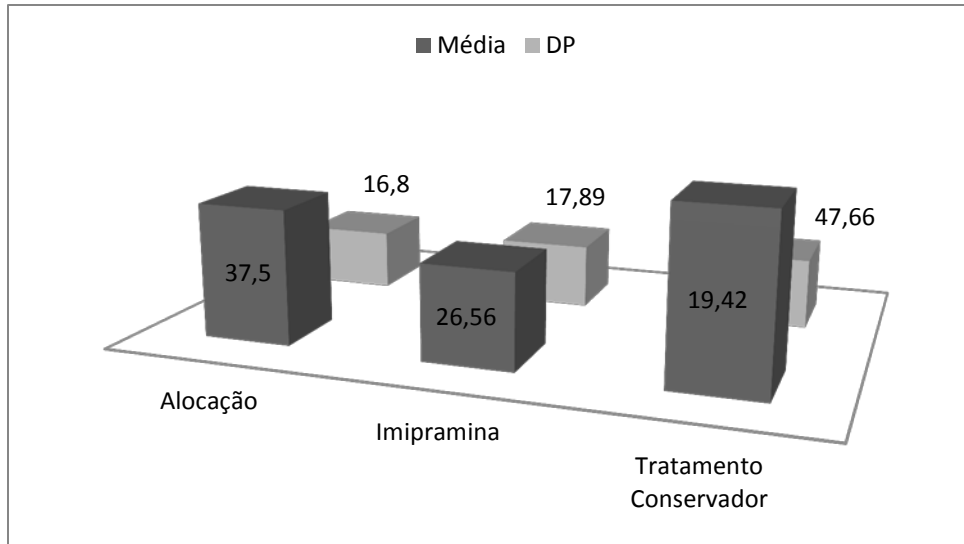


Fig. 7: KQH – Percepção Geral da Saúde

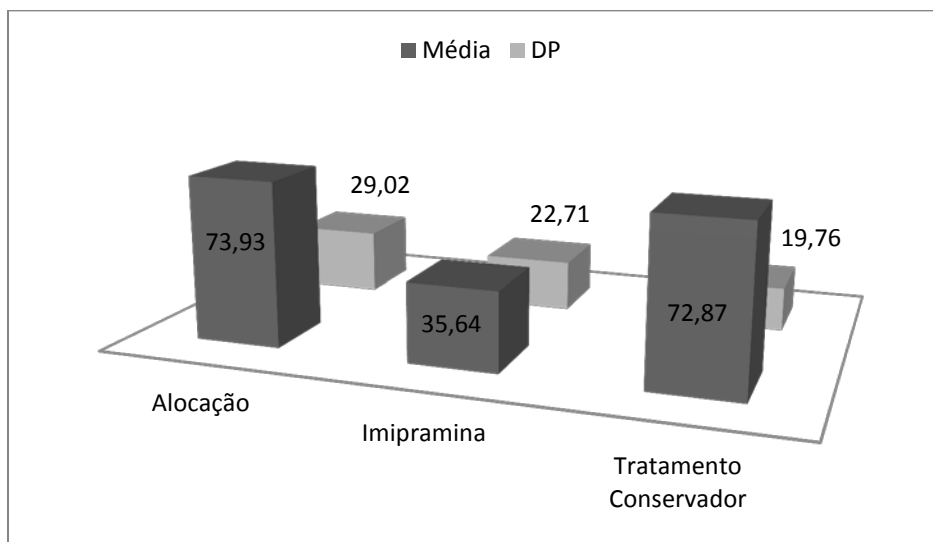


Fig. 8: KHQ – Impacto da Incontinência

Quando avaliamos o Escore Final observamos uma significância estatística na interação do grupo com o tipo de tratamento utilizado em determinado momento do tempo. Logo, podemos concluir que as pacientes que iniciaram tratamento com imipramina obtiveram uma diferença estatística quando comparadas ao momento da alocação e em relação à realização de tratamento conservador, assim como quando comparadas às pacientes que iniciaram a randomização pelo tratamento conservador como no momento da alocação e após troca para imipramina, mostrando que independente do momento em que essas pacientes foram submetidas ao uso da medicação, essa se mostrou superior quando comparada à alocação e ao tratamento conservador.

Tab. 15: KHQ – Score Final

Grupo X Tratamento	Grupo X Tratamento	IC (95%)	Bonferroni Sig	Média (± DP)
“I” X Imipramina	“I” na Alocação	155,9 – 323,2	0,000	239,6 (± 28,5)
	“I” com Exercício	156,7 – 389,9	0,000	273,3 (± 39,7)
	“E” na Alocação	91,0 – 415,0	0,000	253,0 (± 55,2)
	“E” no Exercício	41,4 – 321,9	0,002	181,6 (± 47,8)
“E” X Imipramina	“I” na Alocação	136,3 – 413,9	0,000	275,1 (±47,3)
	“I” com Exercício	154,1 – 463,4	0,000	308,8 (± 52,7)
	“E” na Alocação	169,9 – 407,1	0,000	288,5 (± 40,4)
	“E” no Exercício	130,3 – 303,9	0,000	217,1 (± 29,6)

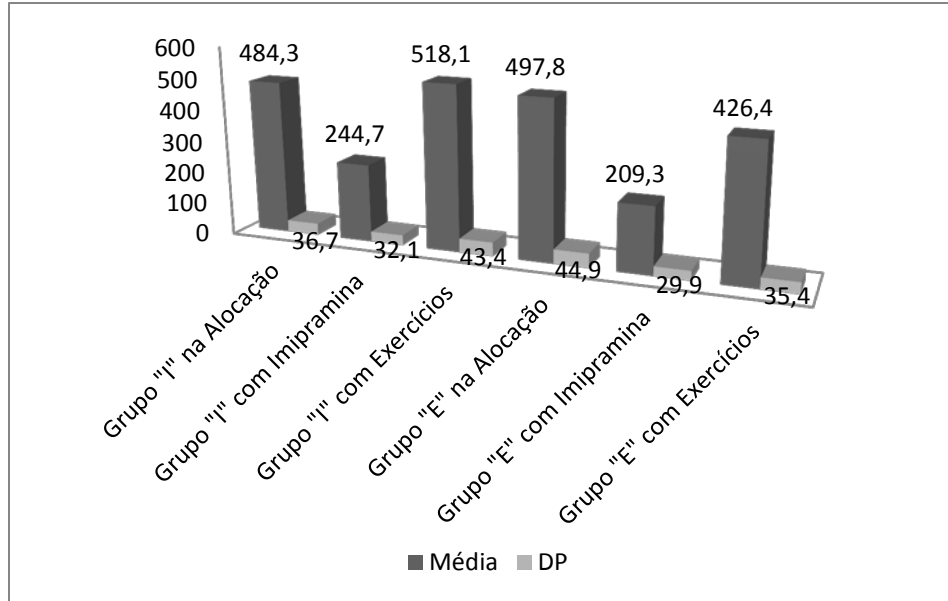


Fig. 9: KHQ – Escore Final

DISCUSSÃO

Apesar de se tratar de um ensaio clínico randomizado cruzado, o número de pacientes alocado foi pequeno para demonstrarmos algumas diferenças estatísticas. Entretanto, por se tratar de o primeiro estudo testando Imipramina em mulheres com Incontinência Urinária de Urgência, podemos concluir que essa medicação se presta ao tratamento de algumas pacientes, devidamente selecionadas.

Todos os estudos encontrados na literatura são trabalhos muito antigos que colocam interrogações em relação ao uso da imipramina para o tratamento da IUU. Apesar de não ser a primeira droga de escolha, a imipramina tem demonstrado *in vitro* e *in vivo* efeitos sobre o músculo detrusor, que podem beneficiar pacientes com instabilidade detrusora. Estas melhoras com a imipramina são suportadas com os experimentos em animais. Tem sido proposto que a imipramina induz a inibição da recaptação da norepinefrina, o que pode suprimir a atividade do detrusor e aumentar a tensão das células do músculo liso do colo vesical resultante da estimulação β e α -adrenérgica, respectivamente. ⁽¹⁶⁾

A maioria dos estudos que atestam a redução ou melhora da incontinência compreendem pequenas séries ou são mal projetadas, como ensaios não controlados ou estudos avaliando o efeito combinado de medicamentos incluindo a imipramina e, geralmente, um agente anticolinérgico. ⁽¹⁶⁾ Nosso trabalho contou com um número pequeno de pacientes, entretanto por se tratar de um ensaio clínico randomizado cruzado, nossos

resultados podem ser mais aplicados como verídicos quando comparados a outras séries de casos já presentes na literatura.

No único e pequeno ensaio duplo-cego controlado por placebo até o momento realizado e descrito na literatura, a imipramina não se mostrou estatisticamente superior ao placebo. Neste mesmo estudo o autor coloca que, se caso o número de pacientes fosse superior, talvez fosse encontrado diferença estatística significativa, podendo alterar as conclusões.⁽¹⁷⁾

A natureza flutuante de incontinência de urgência em conjunto com um pobre desenho de estudo e resultados conflitantes obtidos em um ensaio sobre os efeitos clínicos da imipramina faz conclusões difíceis sobre o impacto na incontinência. Ainda assim, tem que se ter em mente que os exercícios perineais parece altamente eficaz, com uma taxa de sucesso de 84%, no tratamento da incontinência de urgência, devido à instabilidade do detrusor idiopática, e os exercícios perineais devem ser realizado antes de qualquer tratamento farmacológico for realizado .⁽¹⁸⁾

A revisão da literatura revela que apenas na enurese noturna há dados substanciais em favor de um efeito do tratamento com imipramina.^(16, 19) Para elucidar se a imipramina ainda tem um papel na IUE ou na IUU quando o tratamento com medicamentos mais modernos e geralmente mais eficazes falham, um estudo duplo-cego controlado por placebo com cross-over de uma amostra com tamanho adequado ainda é necessária. Apesar disso, os efeitos clínicos mal documentadas, que aparecem a partir de estudos urodinâmicos,

sugerem que a imipramina afeta a fisiologia do trato urinário inferior de uma forma que tende a melhorar a continência nessas condições específicas. ⁽¹⁶⁾

Se a imipramina for o tratamento de escolha para IUE ou IUU, o paciente deve ser orientado a iniciar com uma dose baixa de 25 mg uma vez por dia. A dose pode ser aumentada gradualmente com 25-50mg/semana até uma dose total diária de 150 mg e o paciente deve ser cuidadosamente observado para os efeitos colaterais. ⁽²⁰⁾ No nosso estudo encontramos um índice de abandono ao tratamento de 18,7%, sendo que todos os pacientes referiram ter parado a medicação em virtude dos efeitos colaterais. Entretanto não houve diferença significativa em relação à presença de efeitos colaterais e à suspensão da medicação entre os grupos avaliados.

Devem ser tomadas precauções em pacientes idosos em que a redução da dose é aconselhável. Efeitos colaterais associados com a terapia imipramina são principalmente anticolinérgicos e podem ser incomensuráveis com a terapia. Além disso, a imipramina é muito tóxico em grandes doses e overdose pode induzir bloqueios de condução ou arritmia cardíaca e, finalmente, levar à parada cardíaca ou respiratória. ⁽¹⁶⁾ No nosso estudo, apenas seis pacientes suspenderam a medicação em virtude dos efeitos colaterais, sendo que o efeito colaterais mais descrito foi sonolência com 42,9% dos casos. Entre os efeitos colaterais do sistema cardiovascular, apenas taquicardia foi citada com uma frequência de 21,4%.

De acordo com as diretrizes NICE não há recomendação para o uso da imipramina em mulheres com IUU ou SBH. Essa diretriz apenas autoriza e recomenda o uso para os casos de pacientes com enurese noturna. ⁽¹⁹⁾ No nosso estudo não avaliamos especificamente enurese noturna, mas, sim, uma queixa importante de muitas pacientes que foi a noctúria, documentada através do questionário KHQ, onde obtivemos diferença estatística significativa.

Nosso achados reforçam alguns dados da literatura e confronta alguns outros, provavelmente por se tratar de o primeiro ensaio clínico randomizado cruzado com essa medicação realizado de forma adequada para comprovar os dados que mostramos com diferença estatística. Entretanto cabe a crítica que por se tratar de um número pequeno de pacientes, talvez não tenhamos encontrado a diferença estatística em todos os parâmetros analisados. Acreditamos que, em pacientes selecionadas, podemos indicar o uso da imipramina para o tratamento da SBH.

CONCLUSÃO

Como única medicação disponível no Sistema Único de Saúde para tratar dessa patologia que acomete um número substancial de mulheres, especialmente em idade mais avançada, uma vez que se mostrou segura em relação aos feitos colaterais, podemos passar a utilizar a imipramina em nossa prática clínica como opção terapêutica ao anticolinérgico hoje mais usado que é a oxibutinina.

Acredita-se que o tratamento deva ser individualizado e, sempre que possível, realizado de forma multidisciplinar, associando terapia comportamental, tratamento medicamentoso e fisioterapia pélvica.

Entretanto novos ensaios clínicos devem ser realizados com um “n” maior de pacientes e talvez se compararmos o uso da imipramina com a oxibutinina, poderemos usá-la como medicação de referência para tal patologia.

REFERÊNCIAS DO ARTIGO

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract infection: report from the standardization sub-committee of international Continence Society. *Urology*. 2003;61(1):37-49.
2. Fonseca ESM, Fonseca MCM. Incontinência urinária feminina e qualidade de vida. In: Moreno AL. *Fisioterapia em Uroginecologia*. 1 ed. São Paulo: Manole; 2004. p. 95-8.
3. Hampel C, Artibani W, Espuña Pons M, et al. Understanding the burden of stress urinary incontinence in Europe: a qualitative review of the literature. *Eur Urol*. 2004;46:15-27.
4. Culligan PJ, Heit M. Urinary Incontinence in Women: Evaluation and Management. *The American Academy of Family Physicians* 2000;1-13.
5. Irwin DE, Milsom I, Kopp Z, et al. Impact of overactive bladder symptoms on employment, social interactions and emotional well-being in six European countries. *BJU Int*. 2006;97(1):96-100.
6. Girão MJBC, Sartori MGF, Baracat EC, et al. Cirurgia vaginal e uroginecologia. In: Ribeiro RM, de Rossi P, Barros JP. *Hipertividade do detrusor*. São Paulo: Artes Médicas; 2002. p.135-41.
7. Feldner PC, Fonseca ESM, Sartori MGF, et al. Overactive bladder syndrome and quality of life. *Femina*. 2005;33(1):13-8.

8. Arruda RM, Souza GO, Castro RA, et al. Hiperatividade do detrusor: comparação entre oxibutinina, eletroestimulação do assoalho pélvico e exercícios perineais. Estudo randomizado. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2007;29(9):452-8.
9. Hesch K. Agents for treatment of overactive bladder: a therapeutic class review. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2007;20(3):307-14.
10. Ouslander JG. Management of overactive bladder. *N Engl J Med.* 2004;350(8):786-99.
11. Hunsballe JM, et al. Clinical options for Imipramine in the management of urinary incontinence. *Urology Research.* 2001; 29:118-125.
12. Andersson KE, Sjögren C. Aspects on the physiology and pharmacology of the bladder and urethra. *Prog Neurobiol.* 1982;19(1-2):71-89.
13. Bo K, Talseth T, Holme I. Single blind, randomised controlled trial of pelvic floor exercises, electrical stimulation, vaginal cones, and no treatment in management of genuine stress incontinence in women. *British Medical Journal.* 1999;318(7182):487-93.
14. Cardozo L, Dixon A. Increased warning time with darifenacin: a new concept in the management of urinary urgency. *Journal of Urology.* 2005;173(4):1214-18.
15. Nygaard I. Idiopathic Urgency Urinary Incontinence. *The New England Journal of Medicine.* 16Sep2010;363(12):1156-62.

16. Hunsballe JM, Djurhuus, JC. Clinical options for imipramine in the management of urinary incontinence. *Urol Res.* 2001;29:118-125.
17. Castleden CM, Duffin HM, Gulati RS. Double-blind study of imipramine and placebo for incontinence due to bladder instability. *Age Ageing.* 1986;15:299.
18. Jarvis J. A controlled Trial of bladder drill and drug therapy in the management of detrusor instability. *Br J Urol.* 1981;53:565.
19. Urinary incontinence: the management of urinary incontinence in women. NICE Clinical guidelines CG40. Issued: October 2006. Disponível em: <<http://guidance.nice.org.uk/CG40>>.
20. Snustad DG, Rosenthal T. Urinary incontinence in the elderly. *Am Fam Physician.* 198; 32:182.

ANEXOS

ANEXO 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

USO DA IMPRAMINA EM PACIENTES COM BEXIGA HIPERATIVA

Estamos realizando um projeto de pesquisa sobre o uso de Imipramina em mulheres com Incontinência Urinária causada pela Síndrome da Bexiga Hiperativa. Gostaríamos de contar com sua participação neste estudo, que é totalmente voluntário.

Caso você não queira participar, não haverá qualquer alteração no seu atendimento no Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA.

Se você aceitar, serão aplicados questionários específicos relacionados ao tema do estudo, o qual não será arquivado em seu prontuário. Desta forma estaremos preservando sua privacidade.

A aplicação dos questionários não implica em qualquer risco para sua saúde e não está prevista qualquer recompensa financeira.

Os prováveis benefícios deste estudo reverterão exclusivamente para a comunidade, a fim de compreender melhor a sexualidade humana.

Todas as informações serão armazenadas de forma anônima. Na divulgação dos resultados não serão descritos casos individuais.

Em caso de dúvida, a pesquisadora Dra Renata Helena José Silva (fone 9331.5677) e o Prof. Dr. José Geraldo Lopes Ramos (fone 3359.8117) estarão a sua disposição para esclarecimentos.

Você pode desistir do estudo em qualquer etapa sem justificar sua conduta.

Eu,, aceito em participar do presente estudo.

Porto Alegre, de de 2010.

Pesquisador responsável

Dra. Renata Silva

ANEXO 2 – FICHA CLÍNICA

NOME: _____

REGISTRO: _____

IDADE: ____

DATA DE ENTRADA NO ESTUDO: ___/___/___

TELEFONES: _____

1. ANAMNESE

Antecedentes pessoais

Comorbidades

HAS () DM () Hígida ()

Outras () quais: _____

Medicações em uso: diuréticos () antidepressivos () hipnóticos () Nega uso ()

Outras () quais: _____

Cirurgias ginecológicas

Sem cirurgias ()

Histerectomia (): Abdominal () Vaginal ()

Perineoplastia (): Anterior () Posterior ()

Incontinência Urinária (): Sling () Burch () Outras ()

Oncológica () qual? _____

Outras () quais: _____

Estado Hormonal

Menacme ()

Menopausa (): Há quantos anos ____

Sem TH () Com TH (): Tópica () Sistêmica ()

Antecedentes obstétricos

Gesta: ____ Partos: ____ Cesáreas: ____ (): com TP () sem TP Abortamentos: ____

Fórceps: Sim () Não ()

Idade na 1º gestação: ____

Idade na última gestação: ____

Peso maior RN: _____

Incontinência urinária periparto: Sim () Não ()

Fatores psicossociais

Tabagismo: Sim () Não ()

Número de cigarros: () <20 () 20-40 () >40 Há ____ anos

Exercícios físicos regulares: Sim () Não ()

2. EXAME FÍSICO

Geral

Peso: ____

Altura: ____

IMC: __

Exame ginecológico

Epitélio genital: () eutrófico () atrófico

Presença de prolapso urogenital: () Não () Sim: ____ Grau

Perda urinária à Valsalva: () Sim () Não

3. EXAMES COMPLEMENTARES

Cistometria de Enchimento (___/___/___)

Resíduo pós-miccional:

1º desejo: (pressão:)

Forte desejo: (pressão:)

Capacidade vesical máxima: (pressão:)

VLPP: (testado com ml)

Contrações não-inibidas: () Sim () Não

REVISÃO 3 MESES: ___/___/___ RANDOMIZADA PARA _____

Uso da Imipramina

Presença de efeitos colaterais: Sim () Não ()

Quais: Boca seca () Constipação () Borrramento visual () Cefaléia ()

Sonolência () Tremores () Náuseas/Vômitos ()

Taquicardia () Sudorese () Reações alérgicas ()

Outros: _____

Descontinuou o uso da medicação: Sim () Não ()

Se Sim, com quanto tempo de uso: _____

Qual a dosagem que estava utilizando: _____

Cistometria de Enchimento (___/___/___)

Resíduo pós-miccional:

1º desejo: (pressão:)

Forte desejo: (pressão:)

Capacidade vesical máxima: (pressão:)

VLPP: (testado com ml)

Contrações não-inibidas: () Sim () Não

**ANEXO 3 – QUESTIONÁRIO SOBRE QUALIDADE DE VIDA
(KING'S HEALTH QUESTIONNAIRE)**

() 1º AVALIAÇÃO () REVISÃO 3 MESES RANDOMIZADA para _____

DATA: __/__/__

1. Como você descreveria sua saúde no momento?

() Muito boa () Boa () Regular () Ruim () Muito ruim

2. Quanto você acha que o seu problema de bexiga afeta sua vida?

() Nem um pouco () Um pouco () Moderadamente () Muito

Gostaríamos de saber quais são seus problemas de bexiga e quanto eles afetam você. Da lista abaixo, escolha somente aqueles que você apresenta **atualmente**.

Quanto que os problemas afetam você?

	Um pouco	Moderadamente	Muito
a. FREQUÊNCIA (ir ao banheiro para urinar muitas vezes)	()	()	()
b. NOCTÚRIA (levantar à noite para urinar)	()	()	()
c. URGÊNCIA (um forte desejo de urinar e difícil de segurar)	()	()	()
d. URGE-INCONTINÊNCIA (vontade muito forte de urinar, com perda de urina antes de chegar ao banheiro)	()	()	()
e. INCONTINÊNCIA URINÁRIA DE ESFORÇO (perda urinária que ocorre durante a realização de esforço físico como tossir, espirrar, correr, etc.)	()	()	()
f. ENURESE NOTURNA (urinar na cama, à noite, durante o sono)	()	()	()
g. INCONTINÊNCIA DURANTE A RELAÇÃO SEXUAL (perda urinária durante a relação sexual)	()	()	()

h. INFECÇÕES URINÁRIAS FREQUENTES			
i. DOR NA BEXIGA	()	()	()
j. DIFICULDADE PARA URINAR	()	()	()
k. VOCÊ TEM ALGUMA OUTRA QUEIXA?	()	()	()
QUAL? _____	()	()	()

A seguir, estão algumas das atividades diárias que podem ser afetadas por seu problema de bexiga. Nós gostaríamos que você respondesse cada questão, escolhendo a resposta que mais se aplica a você.

Quanto seu problema de bexiga afeta você?

	Nem um pouco	Um pouco	Moderadamente	Muito
<u>Limitações de atividades diárias</u>				
3a. Quanto o seu problema de bexiga afeta seus afazeres domésticos como limpar a casa, fazer compras, etc.?	()	()	()	()
3b. Quanto o seu problema de bexiga afeta seu trabalho ou suas atividades diárias fora de casa?	()	()	()	()
<u>Limitações físicas e sociais</u>				
4a. Seu problema de bexiga afeta suas atividades físicas como andar, correr, praticar esportes, fazer ginástica, etc.?	()	()	()	()
4b. Seu problema de bexiga afeta suas viagens?	()	()	()	()
4c. Seu problema de bexiga limita sua vida social?	()	()	()	()
4d. Seu problema de bexiga limita seu encontro ou visita a amigos?	()	()	()	()

<p><u>Relações Pessoais</u></p> <p>5a. Seu problema de bexiga afeta o relacionamento com seu parceiro?</p> <p>5b. Seu problema de bexiga afeta sua vida sexual?</p> <p>5c. Seu problema de bexiga afeta sua vida familiar?</p>	<p>Não aplicável Nem um pouco Um pouco</p> <p>Moderadamente Muito</p> <p>() () () () ()</p> <p>() () () () ()</p> <p>() () () () ()</p>
<p><u>Emoções</u></p> <p>6a. Seu problema de bexiga faz com que você se sinta deprimida?</p> <p>6b. Seu problema de bexiga faz com que você se sinta ansiosa ou nervosa?</p> <p>6c. Seu problema de bexiga faz você sentir-se mal consigo mesma?</p>	<p>em um pouco Um pouco Moderadamente</p> <p>Muito</p> <p>() () () ()</p> <p>() () () ()</p> <p>() () () ()</p>
<p><u>Sono e disposição</u></p> <p>7a. Seu problema de bexiga afeta seu sono?</p> <p>7b. Você se sente esgotada ou cansada?</p>	<p>Nunca Às vezes Frequentemente O tempo todo</p> <p>() () () ()</p> <p>() () () ()</p>
<p><u>Medidas de gravidade</u></p> <p>Você faz algumas das seguintes coisas? E se faz, quanto?</p> <p>8a. Você usa forro ou absorvente para se manter seca?</p> <p>8b. Toma cuidado com a quantidade de líquidos que bebe?</p> <p>8c. Troca suas roupas íntimas quando elas estão molhadas?</p> <p>8d. Preocupa-se com a possibilidade de cheirar urina?</p> <p>8e. Fica envergonhada por causa de seu problema de bexiga?</p>	<p>Nunca Às vezes Frequentemente O tempo todo</p> <p>() () () ()</p> <p>() () () ()</p> <p>() () () ()</p> <p>() () () ()</p> <p>() () () ()</p>

Score: _____

ANEXO 4 – QUESTIONÁRIO SOBRE INCONTINÊNCIA URINÁRIA (*INCONTINENCE SEVERITY INDEX*)

() 1º AVALIAÇÃO () REVISÃO 3 MESES RANDOMIZADA para _____

DATA: __/__/__

1. Com que frequência você perde urina?

- 0** Nunca
- 1** Menos de 1 vez ao mês
- 2** Uma ou várias vezes por mês
- 3** Uma ou várias vezes por semana
- 4** Todo dia/noite

2. Quanto de urina perde em cada vez?

- 0** Nada
- 1** Gotas / pouco
- 2** Muito

Escore

Escore **1** x Escore **2** = Escore Final: _____

- 0**: Seco
- 1-2**: Leve
- 3-4**: Moderado
- 6-8**: Severo