



GOVERNO DO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE

OXIBUTININA (CLORIDRATO DE OXIBUTININA) E TOLTERODINA (TARTARATO DE TOLTERODINA): CRITÉRIOS DE UTILIZAÇÃO.

1) Introdução

O sistema geniturinário inferior funcionalmente consiste da bexiga (músculo detrusor com função de armazenamento e contração), uretra (com esfíncter interno constituído de musculatura lisa e esfíncter externo constituído de fibras musculares estriadas) e o assoalho pélvico (estrutura muscular que sustenta o abdômen e pelve e contribui para o fechamento da uretra durante o exercício)¹.

A incontinência urinária (IU) pode ser classificada em: incontinência urinária temporária e incontinência permanente^{1,2}. A incontinência permanente é causada por anormalidades orgânicas no processo de micção, sendo usualmente diferenciada em quatro tipos relacionados com a deficiência estrutural: incontinência urinária de esforço (stress); incontinência urinária de urgência (bexiga hiperativa ou hiperatividade do detrusor); incontinência urinária mista e incontinência de sobre fluxo, e um tipo relacionado com desordem funcional¹.

A incontinência urinária de urgência é considerada a necessidade súbita e intensa de urinar, com perda de urina em volume considerável, sendo que a frequência aumenta com a idade, devido a modificações estruturais associadas à idade. É o tipo de incontinência mais comum em idosos^{1,2}. Este tipo de incontinência também pode estar relacionado a causas secundárias como lesões nas vias inibitórias centrais, como acontece na doença de Parkinson, e nas demências, podendo ainda ser causada por fatores irritativos locais como cálculos, infecções ou tumores vesicais².

O tratamento da IU consiste da adoção de medidas gerais para todos os pacientes com IU (evitar cafeína, bebidas alcoólicas, ingestão de grandes



quantidades de líquidos), terapia comportamental, incluindo técnicas para reforço da musculatura pélvica e farmacoterapia, que varia de acordo com o tipo de IU^{1,2}. A terapia comportamental constitui tratamento de primeira linha para IU de urgência, onde há fortes evidências de que os exercícios para reforçar a musculatura pélvica, bem como a terapia comportamental (estipular horários regulares e freqüentes para a micção) são benéficos².

Os agentes anticolinérgicos quando associados às técnicas comportamentais constituem a principal alternativa medicamentosa para o controle desta doença, apesar de sua eficácia limitada (grau de recomendação A) e perfil de reações adversas desfavoráveis (como xerostomia, visão borrada, redução da motilidade intestinal e taquicardia), as quais são freqüente motivo para o abandono do tratamento^{1,5}. Estes fármacos atuam bloqueando os receptores muscarínicos e reduzindo as contrações involuntárias do músculo detrusor da bexiga bem como a freqüência das contrações e aumentando a capacidade de armazenamento da urina na bexiga^{1,4,5}.

Os agentes anticolinérgicos empregados nesta indicação incluem oxibutinina, tolterodina, trospium, e solifenacina, onde a oxibutinina é o fármaco que apresenta mais estudos e experiência, sendo muito efetiva, mas a sua não seletividade pelo trato urinário ocasiona maior potencial de efeitos adversos. Neste caso, a opção pela forma farmacêutica de liberação controlada da oxibutinina pode amenizar esta intolerância^{1,5}.

Por sua vez, a tolterodina apresenta eficácia equivalente a oxibutinina, porém com melhor tolerância^{1,3,8}, visto que apresenta maior seletividade para os receptores muscarínicos do trato urinário⁸, o que garante maior adesão ao tratamento^{1,3}. Os dois fármacos supracitados possuem aprovação pelo *Food and Drug Administration (FDA)* para o tratamento da IU de



urgência^{6,7}. Os demais anticolinérgicos citados necessitam de mais estudos para identificar a sua relevância clínica no tratamento da IU^{1,3}.

A xerostomia tem sido relatada como a reação adversa mais freqüente com o uso destes anticolinérgicos, sendo que sua incidência em pacientes que fazem uso de oxibutinina de liberação lenta por via oral é de 29 a 71,4%. Três ensaios clínicos abertos e controlados (n=429) relataram a ocorrência de boca seca em 61% dos pacientes que receberam oxibutinina de liberação lenta (5-30mg/dia). Já em outro estudo (n=576), semelhante ao citado anteriormente, a ocorrência foi de 29% dos pacientes que receberam oxibutinina de liberação lenta (10mg/dia em duas doses fixas)⁶.

A incidência de xerostomia com o uso de tolterodina tem sido menor quando comparada a da oxibutinina, sendo esta de 15 a 30%. Estudos de fase 2 e 3 de ensaios clínicos (n=537) demonstraram que, dos pacientes tratados com tolterodina 23,4% queixaram-se de boca seca em comparação com 7,7% dos pacientes tratados com placebo, sendo este o efeito adverso mais relatado. Em equivalência, um estudo duplo-cego, controlado por placebo, relatou que a incidência de xerostomia foi de 30% dos pacientes que receberam tolterodina versus 23% dos que receberam placebo⁷.

Já em outro estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, que compara tolterodina com oxibutinina, relatou que a queixa de boca seca foi a causa de 1 dos 10 tratamentos interrompidos do grupo que recebia tolterodina, em comparação com 15 das 20 interrupções de tratamento por pacientes que receberam oxibutinina, e 2 dos 7 pacientes que receberam placebo. Significativamente, os pacientes que receberam oxibutinina queixaram-se mais de boca seca do que os pacientes que receberam tolterodina (p inferior a 0,001). Vale ressaltar que, a maioria dos pacientes tratados com tolterodina apresentou sintomas de boca seca, sendo estes considerados de gravidade leve a moderada enquanto que a maioria dos



pacientes que recebeu oxibutinina caracterizou estes sintomas como moderado ou grave⁷.

A SESA disponibiliza a oxibutinina (comprimido e comprimido de liberação lenta) e a tolterodina como dois antiespasmódicos para uso nos casos de incontinência urinária, sendo necessária a adoção do presente critério de utilização para a prescrição e dispensação dos fármacos.

2) Classificação CID-10 ⁹

Código	Descrição
R32	Incontinência urinária não especificada
N30.0	Cistite aguda
N31.0	Bexiga neuropática não-inibida não classificada em outra parte
N31.9	Disfunção neuromuscular não especificada da bexiga (bexiga neurogênica)
N32.0	Obstrução do colo da bexiga
N33.0	Cistite tuberculosa (A18.1+)
N39.0	Infecção do trato urinário de localização não especificada

3) Critérios de Inclusão

- Pacientes com incontinência urinária decorrente dos diagnósticos estabelecidos nos CID-10 relacionados no item anterior;
- Pacientes que apresentem comprovação sobre a adoção de medidas gerais para evitar a ingestão de cafeína, bebidas alcoólicas e grandes quantidades de líquidos (laudo de orientação do médico urologista/nefrologista assistente);
- Pacientes que apresentem comprovação sobre a adoção da terapia comportamental, incluindo a descrição dos exercícios para reforço da musculatura pélvica e a necessidade de adoção de horários regulares e freqüentes para a micção (laudo de orientação do médico urologista/nefrologista assistente);



GOVERNO DO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE

- Prescrição de medicamentos emitida ou endossada por médico urologista ou nefrologista;

4) Critérios de Exclusão

Para a oxibutinina^{10, 11, 12}:

- Hipersensibilidade ao cloridrato de oxibutinina ou a algum dos componentes da fórmula.
- Suspeita ou diagnóstico de retenção gástrica.
- Suspeita ou diagnóstico de retenção urinária.
- Suspeita ou diagnóstico de glaucoma de ângulo fechado não controlado.
- Suspeita ou diagnóstico de condições de diminuição severa da motilidade gastrointestinal.
- Estado cardiovascular instável.
- Hemorragia aguda.
- Gravidez.

Para a tolterodina^{13, 14}:

- Hipersensibilidade ao tartarato de tolterodina, fumarato de fesoterodina ou a algum dos componentes da fórmula.
- Suspeita ou diagnóstico de retenção gástrica.
- Suspeita ou diagnóstico de retenção urinária.
- Suspeita ou diagnóstico de glaucoma de ângulo fechado não controlado.
- Suspeita ou diagnóstico de condições de diminuição severa da motilidade gastrointestinal.
- Gravidez.

5) Posologia e Modo de Usar

- Para a oxibutinina (comprimidos de 5mg de liberação imediata)^{10, 12}:



A dose habitual de oxibutinina de liberação imediata para adultos é de 5mg por via oral, duas ou três vezes por dia (no máximo 5mg, quatro vezes ao dia). A oxibutinina de liberação imediata também pode ser utilizada em crianças maiores de 5 (cinco) anos, na dose de 5mg por via oral, duas vezes ao dia (no máximo 5mg, três vezes ao dia).

- Para a oxibutinina (comprimidos de 10mg de liberação prolongada)^{10, 11}.

A dose inicial recomendada de oxibutinina de liberação prolongada é de 10mg por via oral uma vez ao dia, na mesma hora todos os dias. A dose máxima é de 30mg/dia.

- Para a tolterodina (cápsulas de 4mg de liberação prolongada)^{13, 14}:

A dose recomendada de tolterodina de liberação prolongada é de 4mg por via oral uma vez ao dia, podendo ser reduzido para 2mg uma vez ao dia dependendo da tolerabilidade e da resposta ao tratamento. Para pacientes com insuficiência renal ou hepática a dose recomendada é de 2mg por via oral uma vez ao dia. A dose de 2mg também deve ser empregada em pacientes que usam cetoconazol (ou outro potente inibidor da CYP3A4) de forma concomitante.

6) Algoritmo para Prescrição

1. Prescrição de oxibutinina comprimido de 5mg (comprimido de liberação imediata);
2. Caso o tratamento não funcione ou o paciente não tolere as reações adversas: prescrição de oxibutinina comprimido de 10mg (comprimido de liberação prolongada);
3. Caso o tratamento não funcione ou o paciente não tolere as reações adversas: prescrição de tolterodina comprimido de 4mg (comprimido de liberação prolongada);



GOVERNO DO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE

7) Recomendações para Acompanhamento Terapêutico

O acompanhamento do tratamento do paciente é a principal forma de avaliação da efetividade das ações terapêuticas, inclusive do tratamento farmacológico.

A presença de reações adversas (principalmente xerostomia, visão borrada, redução da motilidade intestinal, taquicardia e boca seca) é o principal fator de abandono de tratamento e deve ser monitorado para minimizar a necessidade de alteração no tratamento e concorrer para o sucesso do mesmo.

8) Síntese para parametrização

Medicamentos	Oxibutinina 5mg (comprimido de liberação imediata) Oxibutinina 10mg (comprimido de liberação lenta) Tolterodina 4mg (comprimido de liberação lenta)
CID-10 autorizados	R32 - incontinência urinária não especificada N30.0 – cistite aguda N31.0 - Bexiga neuropática não-inibida não classificada em outra parte N31.9 - disfunção neuromuscular não especificada da bexiga (bexiga neurogênica) N32.0 - obstrução do colo da bexiga N33.0 - Cistite tuberculosa (A18.1+) N39.0 - Infecção do trato urinário de localização não especificada
Faixa etária dos pacientes	Oxibutinina 5mg: crianças acima de 5 anos e adultos Oxibutinina 10mg: adultos Tolterodina 4mg: adultos
Laudos e exames para abertura de processos	Laudo médico descrevendo a incontinência urinária decorrente de uma das doenças relacionadas no CID-10 aprovados; Laudo médico descrevendo que foram adotadas as medidas recomendadas sobre o controle da ingestão de líquidos e sobre a terapia comportamental, que colaboram no processo terapêutico;
Exames para monitoramento	Não necessários. O acompanhamento do tratamento deve ser feito através de avaliação clínica da resposta terapêutica.
Especialidade médica para prescrição	A prescrição dos medicamentos deve ser emitida ou endossada por médico urologista ou nefrologista;

Gerência Estadual de Assistência Farmacêutica

C E F T

Comissão Estadual de Farmacologia e Terapêutica

geaf.ceft@saude.es.gov.br



9) Referências

1. LITAGO GIL, Maria Carmen, SADA RUIZ, Maria José. Treatment of urinary incontinence in elderly patients. **Drug and therapeutics bulletin of Navarre**. Espanha, v. 15, n. 4, p. 36-42, sep. 2007. Disponível em:
<http://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesionales/Documentacion+y+publicaciones/Publicaciones+tematicas/Medicamento/BIT/Vol+15/BIT+15+4.ht>.
Acesso em: 15 abr. 2013.
2. DUNCAN, Bruce B.; SCHMIDT, Maria Inês; GIUGLIANI, Elsa R. J. **Medicina ambulatorial:** consultas de atenção primária baseada em evidências. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2004. p. 1264.
3. TOLTERODINE (comparative efficacy). In: Drugdex® evaluation. USA: T. Micromedex. c1974-2009. MICROMEDEX® Healthcare Series. Disponível em:
http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/431E32/ DUPLICATION SHIELDSYNC/F599A9/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/2/ND_P/Main/PFPUI/SY16hRD2nEf1n3/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/0431/ContentSetId/31/SearchTerm/tolterodine%20/SearchOption/BeginWith#secN11378 . Acesso em: 21 jan. 2009.
4. UNITED STATES PHARMACOPEIAL: USP dispensing information. 23. ed. Greenwood Village: Thompson Micromedex, 2003. 2 v. v1: Drug information for the health care Professional. 3051p.
5. OXYBUTYNIN (uses and administration). In: Martindale – The complete drug reference. USA: T. Micromedex. c1974-2009. MICROMEDEX® Healthcare Series. Disponível em:
http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/860D5F/ DUPLICATION SHIELDSYNC/40B1C7/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/3/ND_P/Main/PFPUI/Mk1apd42O8FtMH/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/396b/ContentSetId/30/SearchTerm/oxybutynin/SearchOption/BeginWith. Acesso em: 22 jan. 2008.
6. OXYBUTYNIN (adverse effects). In: Drugdex evaluations. USA: T. Micromedex. c1974-2009. MICROMEDEX® Healthcare Series. Disponível em:
http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/860D5F/ DUPLICATION SHIELDSYNC/40B1C7/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/6/ND_P/Main/PFPUI/Mk1apd42O8FVbW/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/0109/ContentSetId/31/SearchTerm/oxybutynin%20/SearchOption/BeginWith#secN11492. Acesso em: 22 jan. 2008.
7. TOLTERODINE (adverse effects). In: Drugdex evaluations. USA: T. Micromedex. c1974-2009. MICROMEDEX® Healthcare Series. Disponível em:
http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/860D5F/ DUPLICATION SHIELDSYNC/40B1C7/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/14/ND_P/Main/PFPUI/Mk1apd42O8VTS2/PFActionId/hcs.commo.RetrieveDocumentCommon/DocId/0431/ContentSetId/31/SearchTerm/tolterodine%20/SearchOption/BeginWith. Acesso em: 22 jan. 2008.
8. TOLTERODINE TARTRATE (uses and administration). In: Martindale – The complete drug reference. USA: T. Micromedex. c1974-2009. MICROMEDEX® Healthcare Series. Disponível em:
http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/860D5F/ DUPLICATION SHIELDSYNC/40B1C7/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/10/N_P/Main/PFPUI/Mk1apd42O8Q2DI/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/15401a/ContentSetId/30/SearchTerm/tolterodine/SearchOption/BeginWithh. Acesso em: 22 jan. 2008.
9. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. CID-10. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas à Saúde. 10. ed. rev. São Paulo. Disponível em:
<<http://www.datasus.gov.br/cid10/v2008/cid10.htm>>. Acesso em: 20. Jan. 2008.



GOVERNO DO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE

10. OXYBUTYNIN (contraindications and adult dosage). In: Drugdex Evaluations [Database on the internet]. Greenwood Village (Colorado): Thomson MICROMEDEX. c1974-2009.

Disponível em:

<http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/899A7A/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/A58AA9/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DisplayDrugdexDocument?docId=432123&contentSetId=100&title=Oxybutynin+Chloride&servicesTitle=Oxybutynin+Chloride>. Acesso em: 09 jul. 2013.

11. RETEMIC[®] UD (cloridrato de oxibutinina). Bula do medicamento. APSEN: São Paulo, 2013.

12. FRENURIN[®] (cloridrato de oxibutinina). Bula do medicamento. UCI-FARMA: São Paulo, 2013.

13. TOLTERODINE TARTRATE (contraindications and adult dosage). In: Drugdex Evaluations [Database on the internet]. Greenwood Village (Colorado): Thomson MICROMEDEX. c1974-2009. Disponível em:

<http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/BB1A67/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/F97EAC/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DisplayDrugdexDocument?docId=924703&contentSetId=100&title=Tolterodine+Tartrate&servicesTitle=Tolterodine+Tartrate>. Acesso em: 09 jul. 2013.

14. DETRUSITOL[®] LA (tartarato de tolterodina). Bula do medicamento. PFIZER: São Paulo, 2013.