



**ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE**

COMISSÃO DE FARMÁCIA E TERAPÊUTICA – CFT

Parecer Técnico nº 35

Reavaliação dos medicamentos dispensados em caráter especial pelo Estado do Rio Grande do Sul, para construção da Relação Estadual de Medicamentos (REME-RS)

**Oxibutinina Comprimido 5 mg
Oxibutinina Xarope 1mg/ml 120ml**

O **Programa de Medicamentos Especiais** compõem um grupo de medicamentos para o tratamento de doenças de prevalência no Estado. Sua aquisição e dispensação são de responsabilidade da Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul - SES/RS. O fornecimento destes medicamentos está normatizado pela Portaria/SES/RS nº 670/2010 (DOE Republicada em 31/12/2010).

Como a publicação é de 2010, verifica-se a necessidade de revisão deste elenco, com base no perfil e nas necessidades atuais da população do Estado, visando maior racionalidade e eficiência administrativa, com o objetivo de aumentar o acesso aos medicamentos essenciais.

A Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) da SES/RS elaborou um método técnico-científico de avaliação deste elenco, com o intuito de construir a Relação Estadual de Medicamentos (REME-RS) com os medicamentos considerados essenciais no Estado do Rio Grande do Sul. A partir deste método, medicamentos que constam na referida Portaria são reavaliados em relação à legislação recente, com intuito de verificar se os medicamentos constam na RENAME 2022 e se são fornecidos por programas de medicamentos atuais. Também é verificado se já existe Protocolo Clínico estabelecido pelo Ministério da Saúde (MS) para a linha de cuidado em que o medicamento estaria inserido e/ou se o medicamento já foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) - em caso negativo, é realizada revisão da literatura para avaliar a evidência científica atual do medicamento para a indicação clínica em questão. Resultando em evidência favorável, será formulado o Protocolo Clínico para esta indicação terapêutica. Em caso de evidência desfavorável é elaborado o presente parecer técnico científico, para avaliação de exclusão do medicamento da REME. O fluxo de avaliação destes dados consta no Anexo 1 deste documento. Para contextualizar, neste parecer técnico leva-se em consideração também o histórico da demanda do medicamento na SES/RS, a possibilidade atual de compra e seu custo comparado às alternativas terapêuticas.

Após o preenchimento das etapas citadas acima, concluiu-se que o(s) medicamento(s) abaixo deve(m) ser avaliados pela CFT em relação à sua manutenção na REME, conforme descrito a seguir:

Parecer	- Oxibutinina Comprimido 5 mg - Oxibutinina Xarope 1mg/ml 120ml
RENAME 2022	Não
Registro ANVISA	Sim - Cloridrato de Oxibutinina

Indicação	Incontinência urinária; urgência miccional; noctúria e incontinência urinária em pacientes com bexiga neurogênica espástica não-inibida e bexiga neurogênica reflexa; coadjuvante no tratamento da cistite de qualquer natureza e na prostatite crônica; em distúrbios psicossomáticos da micção; em crianças de 5 anos de idade ou mais, para a redução dos episódios de enurese noturna.																																					
PCDT/MS ou outra publicação/MS	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Incontinência Urinária não Neurogênica - Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS nº 01 - 09/01/2020																																					
Medicamento incluído no PCDT/MS?	Não																																					
CID-10 contemplados no PCDT/MS	-																																					
Medicamentos de mesma classe farmacológica no PCDT/MS	Não foram recomendados medicamentos no PCDT, somente treinamento dos músculos do assoalho pélvico (TMAP), Biofeedback ou estimulação do nervo tibial, além de mudanças no estilo de vida.																																					
Medicamento já avaliado pela CONITEC para esta indicação?	<p>Sim</p> <ul style="list-style-type: none"> - Relatório Técnico nº 508 / 2020 - Antimuscarínicos (oxibutinina, tolterodina, solifenacina e darifenacina) para o tratamento da disfunção de armazenamento em pacientes com bexiga neurogênica; Decisão: Não incorporar ao SUS - Relatório Técnico nº 467 / 2019 - Antimuscarínicos (oxibutinina, tolterodina, solifenacina e darifenacina) para o tratamento da Incontinência Urinária de Urgência; Decisão: Não incorporar ao SUS 																																					
Demanda na geral – alternativas terapêuticas	<p>A demanda atual (número de pacientes) segue abaixo:</p> <p>Tabela 1. Demanda atual dos medicamentos (número de pacientes)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ADMINISTRATIVO</th> <th>JUDICIAL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Oxibutinina Comprimido 5 mg</td> <td>959</td> <td>153</td> </tr> <tr> <td>Oxibutinina Xarope 1mg/ml 120ml</td> <td>37</td> <td>15</td> </tr> </tbody> </table>			ADMINISTRATIVO	JUDICIAL	Oxibutinina Comprimido 5 mg	959	153	Oxibutinina Xarope 1mg/ml 120ml	37	15																											
	ADMINISTRATIVO	JUDICIAL																																				
Oxibutinina Comprimido 5 mg	959	153																																				
Oxibutinina Xarope 1mg/ml 120ml	37	15																																				
Histórico de demanda de anos anteriores	<p>Tabela 2. Demanda histórica dos medicamentos entre 2017 e 2021 (número de pacientes)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Oxibutinina Comprimido 5 mg</th> <th>ADMINISTRATIVO</th> <th>JUDICIAL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2017</td> <td>954</td> <td>202</td> </tr> <tr> <td>2018</td> <td>776</td> <td>184</td> </tr> <tr> <td>2019</td> <td>872</td> <td>189</td> </tr> <tr> <td>2020</td> <td>1.113</td> <td>179</td> </tr> <tr> <td>2021</td> <td>964</td> <td>149</td> </tr> <tr> <th>Oxibutinina Xarope 1mg/ml 120ml</th> <th></th> <th></th> </tr> <tr> <td>2017</td> <td>36</td> <td>19</td> </tr> <tr> <td>2018</td> <td>31</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>2019</td> <td>27</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>2020</td> <td>43</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>2021</td> <td>36</td> <td>17</td> </tr> </tbody> </table>		Oxibutinina Comprimido 5 mg	ADMINISTRATIVO	JUDICIAL	2017	954	202	2018	776	184	2019	872	189	2020	1.113	179	2021	964	149	Oxibutinina Xarope 1mg/ml 120ml			2017	36	19	2018	31	16	2019	27	16	2020	43	15	2021	36	17
Oxibutinina Comprimido 5 mg	ADMINISTRATIVO	JUDICIAL																																				
2017	954	202																																				
2018	776	184																																				
2019	872	189																																				
2020	1.113	179																																				
2021	964	149																																				
Oxibutinina Xarope 1mg/ml 120ml																																						
2017	36	19																																				
2018	31	16																																				
2019	27	16																																				
2020	43	15																																				
2021	36	17																																				

Situação de compra atual	Neste momento, a SES RS possui ata de registro de preço vigente para os medicamentos Oxibutinina Comprimido 5 mg e de Oxibutinina Xarope 1mg/ml 120mL. A situação de aquisição de ambos os medicamentos pela SES é regular, não havendo dificuldades para o fornecimento.				
Custo	Tabela 3. Custo dos tratamentos disponíveis no mercado nacional				
		Valor unitário SES/RS (última ARP) R\$	Valor unitário BPS R\$	Valor unitário PMVG-CMED ICMS 0% (menor valor) R\$	Custo tratamento/mês* R\$
	Oxibutinina Comprimido 5 mg	0,61	0,72	0,53	31,80
	Oxibutinina Xarope 1mg/ml 120ml	28,44	30,60	16,56	41,40
	Oxibutinina Comprimido lib. prolongada 5 mg	Não consta	Não consta	Não consta	-
Oxibutinina Comprimido lib. prolongada 10 mg	Não consta	Não consta	1,92	57,60	
<p>ARP = Ata de Registro de Preços; BPS = Banco de Preços em Saúde; PMVG-CMED = Preço Máximo de Venda ao Governo da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; ICMS = Imposto sobre circulação de mercadorias e serviços.</p> <p>*Valores calculados pelo Valor Unitário PMVG CMED ICMS 0% para 30 dias de tratamento para a dose 10mg/dia.</p>					
Discussão	<p>Os agentes antimuscarínicos possuem atividade anticolinérgica e têm alta afinidade pelos receptores muscarínicos na bexiga, especialmente M1 e M3. Dessa maneira, controlam a atividade espasmódica local proporcionando a continência ^{1,2}. O cloridrato de oxibutinina exerce seu efeito antiespasmódico diretamente sobre o músculo liso. O medicamento aumenta a capacidade vesical, diminui a frequência das contrações não-inibidas do músculo detrusor e retarda o desejo inicial de urinar. Diminui, assim, a urgência e a frequência urinárias, tanto nos episódios de incontinência como nas fases de micção voluntária. Também tem afinidade a outros receptores colinérgicos, resultando em uma incidência importante de sensação de boca seca e constipação com o uso ^{1,2}.</p> <p>A dose diária recomendada é de até 15 mg, de acordo com tolerância e resposta ao tratamento. A oxibutinina em doses ≥ 10 mg/dia apresentou um perfil pior de eventos adversos ^{1,2}.</p> <p>Oxibutinina está registrada na ANVISA nas apresentações: comprimido de liberação imediata de 5 mg, comprimido de liberação prolongada de 5mg e 10mg, além de xarope 1mg/ml ³. A apresentação comprimido de liberação prolongada de 5 mg não consta na CMED. O medicamento possui registro em bula para adultos e crianças a partir de 5 anos de idade.</p> <p>1. Bexiga neurogênica</p> <p>A bexiga neurogênica é um termo aplicado ao mau funcionamento da bexiga urinária e do esfíncter urinário devido à disfunção neurológica que resulta de trauma, doença ou lesão interna ou externa, que possa afetar a coluna cervical ou inervação periférica relacionada ao processo de controle da bexiga e esfíncter urinário ¹.</p> <p>O Relatório CONITEC nº 508 / 2020¹ discorreu sobre as evidências científicas de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário dos antimuscarínicos (oxibutinina, tolterodina, solifenacina e darifenacina) para o tratamento da disfunção de armazenamento em pacientes adultos com bexiga neurogênica, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS). A recomendação foi de <u>não incorporação no SUS dos antimuscarínicos</u>, concluindo que,</p>				

além do aspecto financeiro, a ausência de benefício clínico significativo e a baixa qualidade da evidência analisada.

Com intuito de atualizar as evidências científicas apresentadas no Relatório da CONITEC (busca realizada em 14/05/2019, porém sem inclusão de revisões sistemáticas), em relação à indicação dos antimuscarínicos no tratamento da bexiga neurogênica, foi realizada busca na literatura por revisões sistemáticas com/sem metanálise, considerando a seguinte pergunta de pesquisa: “Qual a eficácia e a segurança dos antimuscarínicos para disfunção de armazenamento em pacientes adultos com bexiga neurogênica?”

A partir do método de busca realizada em 01/09/22, com os descritores (“*Muscarinic Antagonists*”[Mesh] OR “*Cholinergic Antagonists*”[Mesh]) AND “*Urinary Bladder, Neurogenic*”[Mesh] e filtro para revisões sistemáticas, foram encontradas 7 publicações no Pubmed, dessas 1 foi incluída ⁴ e 6 excluídas (pelos seguintes motivos: 5 estavam fora da pergunta de interesse/ 1 estava na língua francesa). Já na Cochrane não foram encontradas publicações atualizadas.

O estudo encontrado ⁴, publicado em 2012, mostrou que, em comparação com o placebo, o tratamento anticolinérgico em pacientes com bexiga neurogênica está associado a uma melhora relatada pelo paciente, maior capacidade cistométrica máxima, maior volume na primeira contração e menor pressão máxima no detrusor. No entanto, há maior incidência de eventos adversos, como boca seca. Não houve diferença estatisticamente significativa em nenhum dos desfechos entre oxibutinina e outros anticolinérgicos, tampouco entre as diferentes doses e apresentações encontradas no mercado. Portanto, **nenhum dos anticolinérgicos é superior ao outro em relação aos desfechos citados acima no tratamento da bexiga neurogênica**. O tratamento anticolinérgico foi associado à redução da pressão máxima do detrusor, o que pode ser benéfico para a função renal em longo prazo.

As recomendações “1a” publicadas no The European Association of Urology (EAU) Neuro-Urology Guidelines 2022 ⁵ sugerem que a eficácia e segurança a longo prazo da terapia antimuscarínica para bexiga neurogênica está bem documentada. Sendo, portanto, recomendação forte usar terapia antimuscarínica como tratamento médico de primeira linha para hiperatividade neurogênica de detrusor (Quadro 1).

Quadro 1. Sumário de evidências e recomendações para o tratamento da bexiga neurogênica, conforme The European Association of Urology (EAU) Neuro-Urology Guidelines 2022⁵

3.4.2.4 Summary of evidence and recommendations for drug treatments

Summary of evidence	LE
Long-term efficacy and safety of antimuscarinic therapy for NDO is well documented.	1a
Mirabegron does not improve urodynamic outcomes in NDO patients.	1b
Maximise outcomes for NDO by considering combination therapy.	3

Recommendations	Strength rating
Use antimuscarinic therapy as the first-line medical treatment for neurogenic detrusor overactivity.	Strong
Prescribe α -blockers to decrease bladder outlet resistance.	Strong
Do not prescribe parasympathomimetics for underactive detrusor.	Strong

2. Incontinência urinária de urgência

O termo incontinência urinária (IU) refere-se à queixa de qualquer perda de urina, que pode ser 1) aos esforços, ocorrendo em situações de aumento da pressão intra-abdominal, tais como, tossir, espirrar, etc, por uma deficiência no suporte vesical e uretral que é feito pelos músculos do assoalho pélvico e/ou por uma fraqueza ou lesão do esfíncter uretral; 2) por urgência, que ocorre como consequência da hiperatividade detrusora ².

O Relatório CONITEC n°467 / 2019² avaliou a eficácia, segurança e impacto orçamentário dos antimuscarínicos para tratamento da incontinência urinária de urgência, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS). A recomendação foi de não incorporação no SUS dos antimuscarínicos, concluindo que há muitas incertezas em relação às evidências apresentadas e que a relevância clínica dos tratamentos é muito pequena. Além disso, a frequente ocorrência de eventos adversos próprios dessa classe terapêutica pode afetar ainda mais a rotina dos pacientes acometidos pela incontinência urinária de urgência.

Com intuito de atualizar as evidências científicas apresentadas no Relatório da CONITEC (busca realizada em 04/10/2017), com relação à indicação dos antimuscarínicos no tratamento da incontinência urinária de urgência, foi realizada busca na literatura por revisões sistemáticas com/sem metanálise, considerando a seguinte pergunta de pesquisa: “Qual a eficácia e a segurança dos antimuscarínicos no tratamento de indivíduos adultos com incontinência urinária de urgência?”

A partir do método de busca realizada em 01/09/22, com os descritores ("*Muscarinic Antagonists*"[Mesh] OR "*Cholinergic Antagonists*"[Mesh]) AND ("*Urinary Bladder, Overactive*"[Mesh] OR "*Urinary Incontinence, Urge*"[Mesh]) e filtro para revisões sistemáticas e metanálises nos últimos 5 anos, foram encontradas 32 publicações no Pubmed, das quais 6 foram mantidas ⁷⁻¹² (as demais estavam fora da pergunta de interesse). Já na Cochrane não foram encontradas publicações atualizadas nos últimos 5 anos. Também foi incluída outra referência que foi encontrada pela similaridade com as demais incluídas ⁶.

A revisão sistemática de Mostafaei *et al* ⁶ mostra que a oxibutinina 15 mg/dia é o antimuscarínico mais eficaz na redução de episódios de incontinência em comparação com o placebo. Diz que não é possível encontrar o melhor medicamento para todos os pacientes, e que uma avaliação do equilíbrio entre os sintomas individuais mais incômodos e os eventos adversos do medicamento deve ser feita para concluir a escolha do tratamento.

Uma metanálise de rede concluiu que não há claramente o melhor tratamento para cura ou melhora da bexiga hiperativa. As diferenças entre os tratamentos foram pequenas e sem importância clínica. Todos os anticolinérgicos se mostraram superiores ao placebo ⁷.

Em relação à segurança, uma metanálise em rede concluiu que a oxibutinina possui o mesmo perfil de segurança de outros antimuscarínicos (darifenacina, fesoterodina, imidafenacina e solifenacina) ⁸ e todos estão altamente associados aos eventos adversos boca seca e constipação ^{11,12}. Outras revisões sistemáticas indicam a possibilidade do aumento de disfunções neurocognitivas com a utilização dos antimuscarínicos, sendo a oxibutinina ligada ao declínio funcional, mental e comportamental entre pacientes com doença de Alzheimer e em pacientes sem comprometimento cognitivo ao início do estudo ⁹. Darifenacina e Tolterodina também demonstram declínio significativo no resultado do exame Mini-Mental, porém em menor proporção que a oxibutinina¹⁰. Portanto, há indicação de uso em pacientes idosos com cautela ^{9,10}.

A recomendação “1b” do The European Association of Urology (EAU) Neuro-Urology Guidelines 2022 ¹³ para homens, é o uso de antimuscarínicos aos pacientes com incontinência urinária que falhem ao tratamento conservador (Quadro 2).

Quadro 2. Sumário de evidências e recomendações para o tratamento da incontinência urinária de urgência em homens, conforme The European Association of Urology (EAU) Neuro-Urology Guidelines 2022¹³

Summary of evidence	LE
Antimuscarinic monotherapy can significantly improve urgency, UUI, and increased daytime frequency.	1b
Mirabegron is superior to placebo and as efficacious as antimuscarinics for improvement of UUI.	1b
Duloxetine led to a short-term improvement in postprostatectomy SUI symptoms and QoL improvement; however, a significant proportion of men discontinued treatment.	1b

Recommendations	Strength rating
Offer antimuscarinic drugs or mirabegron to adults with urge urinary incontinence who failed conservative treatment.	Strong
Offer duloxetine to men with stress urinary incontinence.	Weak
Inform patients about the possible adverse events of duloxetine and that its use is off label for this indication in Europe.	Strong

Já para mulheres, a evidência “1a” sugere que não há diferença entre as drogas antimuscarínicas na melhora dos sintomas de bexiga hiperativa ou incontinência urinária de urgência ¹⁴, sendo portanto todos recomendados em doses toleradas pelos pacientes e devem ser oferecidos às mulheres que tenham falhado ao tratamento conservador e considerar as formulações de liberação prolongadas a fim de evitar ou reduzir efeitos adversos (Quadro 3).

Quadro 3. Sumário de evidências e recomendações para o tratamento da incontinência urinária de urgência/bexiga hiperativa em mulheres, conforme The European Association of Urology (EAU) Neuro-Urology Guidelines 2022¹⁴

Summary of evidence	LE
No anticholinergic drug is clearly superior to another for cure or improvement of OAB/UUI.	1a
Higher doses of anticholinergic drugs are more effective to improve OAB symptoms, but exhibit a higher risk of adverse effects.	1a
Once daily (ER) formulations are associated with lower rates of adverse events compared to IR preparations.	1b
Transdermal oxybutynin (patch) is associated with lower rates of dry mouth than oral anticholinergic drugs are, but has a high rate of withdrawal due to skin reactions.	1b
There is no consistent evidence to show superiority of drug therapy over conservative therapy for treatment of OAB.	1b
Behavioural treatment may have higher patient satisfaction rates than drug treatment.	1b
There is insufficient evidence as to the benefit of adding PFMT to drug treatment for OAB.	1b

Adherence to anticholinergic treatment is low and decreases over time because of lack of efficacy, adverse events and/or cost.	2a
Most patients will stop anticholinergic agents within the first three months.	2a

Recommendations	Strength rating
Offer anticholinergic drugs to woman with overactive bladder (OAB) who fail conservative treatment.	Strong
Consider extended release formulations of anticholinergic drugs whenever possible.	Strong
If an anticholinergic treatment proves ineffective, consider dose escalation, offering an alternative anticholinergic formulation, or the use of mirabegron (alone or in combination with an anticholinergic).	Strong
Encourage early review (of efficacy and adverse effects) of patients on anticholinergic medication for OAB.	Strong

Conclusão:

Verifica-se que existe evidência científica de eficácia dos antimuscarínicos, tanto no tratamento da bexiga neurogênica quanto para incontinência urinária de urgência.

Não há diferença de eficácia entre oxibutinina e outros antimuscarínicos, tampouco entre as diferentes doses e apresentações encontradas no mercado. Portanto, **nenhum dos anticolinérgicos é superior ao outro em relação aos desfechos citados acima no tratamento da bexiga neurogênica e incontinência urinária de urgência.**

Os aspectos de segurança são importantes e devem ser pontuados entre o médico e paciente, para avaliar a possibilidade do tratamento e do equilíbrio entre a eficácia e os eventos adversos advindos do tratamento.

Opinião do especialista em urologia

“Em que pese o parecer do Ministério da Saúde, pela não incorporação dos antimuscarínicos no tratamento da incontinência urinária por bexiga neurogênica espástica não inibida ou na bexiga hiperativa com incontinência urinária de urgência, a prática clínica demonstra alto grau de satisfação dos pacientes com esta terapia, pois verificamos uma efetiva melhora dos sintomas com o uso destes medicamentos, melhorando a qualidade de vida destes pacientes, fato este corroborado pelos trabalhos científicos citados neste parecer. Considerando-se os gargalos de acesso que o Sistema Único de Saúde encontra para prover linhas de tratamento não medicamentosas (fisioterapia para reforço do assoalho pélvico, por exemplo), consideramos que o acesso ao medicamento constitui-se como fundamental e estratégico na composição do armamentário terapêutico destes pacientes”.

Médico urologista - avaliador técnico DEAF-SES/RS

Recomendação

Diante do exposto, os membros da Comissão de Farmácia e Terapêutica da SES/RS, em reunião realizada no dia 26 de setembro de 2022, deliberaram recomendar a manutenção da Oxibutinina Comprimido 5 mg e da Oxibutinina Xarope 1mg/ml 120ml como opção terapêutica dentre os Medicamentos Especiais, no âmbito da SES/RS, mediante publicação de Protocolo de Uso dos medicamentos.

Referências

1. Ministério da Saúde. Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde - CONITEC. Relatório de Recomendação nº 508 - Antimuscarínicos (oxibutinina, tolterodina, solifenacina e darifenacina) para o tratamento da disfunção de armazenamento em pacientes com bexiga neurogênica. Fevereiro/2020
2. Ministério da Saúde. Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde - CONITEC. Relatório de Recomendação nº 467 - Antimuscarínicos (oxibutinina, tolterodina, solifenacina e darifenacina) para o tratamento da Incontinência Urinária de Urgência. Junho/2019
3. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Consulta de Medicamentos Registrados. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/> Acesso em: 01/09/2022
4. Madhuvrata P, Singh M, Hasafa Z, Abdel-Fattah M. Anticholinergic drugs for adult neurogenic detrusor overactivity: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2012 Nov;62(5):816-30. doi: 10.1016/j.eururo.2012.02.036. Epub 2012 Feb 25. PMID: 22397851.
5. The European Association of Urology (EAU) Neuro-Urology Guidelines 2022. Acesso em: <https://uroweb.org/guidelines/neuro-urology/summary-of-changes>
6. Mostafaei H, Salehi-Pourmehr H, Jilch S, Carlin GL, Mori K, Quhal F, Pradere B, Grossmann NC, Laukhtina E, Schuetfort VM, Aydh A, Sari Motlagh R, König F, Roehrborn CG, Katayama S, Rajwa P, Hajebrahimi S, Shariat SF. Choosing the Most Efficacious and Safe Oral Treatment for Idiopathic Overactive Bladder: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol Focus*. 2021 Sep 22:S2405-4569(21)00226-1. doi: 10.1016/j.euf.2021.08.011. Epub ahead of print. PMID: 34563481.
7. Herbison P, McKenzie JE. Which anticholinergic is best for people with overactive bladders? A network meta-analysis. *Neurourol Urodyn*. 2019 Feb;38(2):525-534. doi: 10.1002/nau.23893. Epub 2018 Dec 21. PMID: 30575999.
8. Yang N, Wu Q, Xu F, Zhang X. Comparisons of the therapeutic safety of seven oral antimuscarinic drugs in patients with overactive bladder: a network meta-analysis. *J Int Med Res*. 2021 Sep;49(9):3000605211042994. doi: 10.1177/03000605211042994. PMID: 34510960; PMCID: PMC8442499.
9. Duong V, Iwamoto A, Pennycuff J, Kudish B, Iglesia C. A systematic review of neurocognitive dysfunction with overactive bladder medications. *Int Urogynecol J*. 2021 Oct;32(10):2693-2702. doi: 10.1007/s00192-021-04909-5. Epub 2021 Jul 2. PMID: 34213600.
10. Rangganata E, Widia F, Rahardjo HE. Effect of Antimuscarinic Drugs on Cognitive Functions in the Management of Overactive Bladder in Elderly. *Acta Med Indones*. 2020 Jul;52(3):255-263. PMID: 33020336.
11. Lozano-Ortega G, Walker DR, Johnston K, Mickle A, Harrigan S, Rogula B, Kristy RM, Hairston JC, Schermer CR. Comparative Safety and Efficacy of Treatments for Overactive Bladder Among Older Adults: A Network Meta-analysis. *Drugs Aging*. 2020 Nov;37(11):801-816. doi: 10.1007/s40266-020-00792-9. PMID: 32960422; PMCID: PMC7595992.
12. Usmani SA, Reckenberg K, Johnson O, Stranges PM, Teshome BF, Kebodeaux CD, Vouri SM. Relative Risk of Adverse Events and Treatment Discontinuations Between Older and Non-Older Adults Treated with Antimuscarinics for Overactive Bladder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging*. 2019 Jul;36(7):639-645. doi: 10.1007/s40266-019-00674-9. PMID: 31054113.
13. The European Association of Urology (EAU) Management of Non-neurogenic Male LUTS Guidelines 2022. Acesso em: <https://uroweb.org/guidelines/management-of-non-neurogenic-male-luts>
14. The European Association of Urology (EAU) Non-neurogenic Female LUTS Guidelines 2022. Acesso em: <https://uroweb.org/guidelines/non-neurogenic-female-luts>

Porto Alegre, setembro de 2022.

Anexo 1. Fluxograma do método de avaliação dos medicamentos

