

O que há de novo?

Mirabegrona (Myrbetric[®]) no tratamento da bexiga hiperativa

Alessandra Russo de Freitas
Viviane Passo Otto

Conforme a *International Incontinence Society*, bexiga hiperativa (BH) é definida como “urgência urinária, usualmente com frequência urinária e noctúria com ou sem incontinência urinária de urgência”¹. É uma condição que afeta quase 11% da população mundial, com maior prevalência entre os pacientes idosos, sendo o fator envelhecimento um risco para o aumento da incidência desta síndrome².

A bexiga hiperativa manifesta-se pelo desejo repentinamente forte de urinar, sendo impossível adiá-lo. Inicialmente, o paciente pode lidar com esta situação diminuindo a ingestão de líquidos, ou urinando com maior frequência e promovendo o esvaziamento da bexiga por mais vezes, a fim de evitar que a mesma fique muito cheia. Esta medida impediria o aumento da frequência da necessidade urgente de urinar e a ocorrência de vazamento involuntário de urina, o que caracterizaria a chamada incontinência urinária de urgência³.

Além do aumento da frequência urinária e vazamento involuntário de urina, a bexiga hiperativa traz outras consequências ao paciente, sendo importante ressaltar a baixa autoestima, a depressão, os distúrbios do sono, as infecções urinárias, entre outros^{2,4}. Torna-se então necessária uma abordagem terapêutica multidisciplinar, a fim de que o paciente receba tratamento para todos os seus sinais e sintomas.

A fisiopatologia desta síndrome não se encontra ainda totalmente esclarecida, mas sabe-se que há vários fatores envolvidos. O controle da micção envolve região do sistema nervoso cen-

tral e complexos envio e recebimento de sinais deste à bexiga, que regulam a tonicidade do músculo detrusor. A hiperatividade do detrusor é considerada, na maioria das vezes, a condição urodinâmica basal⁵.

O tratamento da BH inclui medidas farmacológicas e não farmacológicas. Entre as intervenções não farmacológicas estão a fisioterapia, aconselhamentos sobre estilo de vida ao paciente, cateterismo intermitente, procedimento cirúrgico, etc. Já entre as intervenções farmacológicas, a classe de medicamentos mais utilizada é a dos anticolinérgicos⁵.

Os medicamentos anticolinérgicos ou anti-muscarínicos são a primeira escolha em se tratando de intervenção farmacológica para o tratamento da bexiga hiperativa. Eles inibem os receptores muscarínicos no epitélio do trato urinário e no músculo liso da parede da bexiga, ocorrendo, deste modo, diminuição da contração do detrusor e da sensação relacionada à urgência urinária. Dependendo dos subtipos de receptores pelos quais têm afinidade, podem manifestar reações como xerostomia (boca seca) e constipação⁴.

O tratamento com os medicamentos anticolinérgicos, após a tentativa de uso das intervenções não farmacológicas, é ligeiramente eficaz, podendo também trazer reações adversas graves ao paciente, como por exemplo hipertensão, aumento do intervalo QT, ressecamento dos olhos, glaucoma, entre outros^{6,7}.

Há alguns anos, surgiu no mercado uma nova classe de medicamentos para o tratamento

da bexiga hiperativa, os agonistas β_3 adrenérgicos, que foram anunciados com a alegação da pretensa vantagem de propiciarem melhor adesão ao tratamento, uma vez que, devido ao seu mecanismo de ação, seria baixa a incidência de manifestação das inconvenientes reações adversas de xerostomia e constipação. Os receptores β_3 encontram-se na bexiga, e a ação deste medicamento ocasionaria, então, o relaxamento do músculo liso detrusor, que por sua vez aumentaria a capacidade da bexiga em armazenar a urina. Este relaxamento não altera os parâmetros pressão da micção, volume residual pós-esvaziamento (PVR) ou contração de esvaziamento⁴.

Mirabegrona (Myrbetric®), registrado e importado por Astellas Farma Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos Ltda., é um agonista dos receptores adrenérgicos do tipo β_3 , indicado para o tratamento sintomático da urgência miccional, aumento da frequência de micções e incontinência de urgência em adultos com síndrome da bexiga hiperativa. No período de 2011 a 2014, teve registro aprovado no Japão, Estados Unidos, Europa e Canadá⁵. No Brasil, o registro sanitário na Anvisa para comercialização ocorreu em 2015⁹.

Mirabegrona foi o primeiro agonista β_3 -adrenérgico introduzido mundialmente na prática clínica, e é aprovado para uso nas doses de 25 mg a 50 mg, para o tratamento dos sinais e sintomas da BH².

Foi realizada uma revisão sistemática com metanálise que comparou múltiplos tratamentos existentes para bexiga hiperativa (MTC-*mixed treatment comparisons*), utilizando a abordagem Bayesiana. Este estudo avaliou a eficácia comparativa entre mirabegrona e medicamentos anticolinérgicos, para os desfechos micção^c, número de episódios de incontinência a cada 24 horas e número de episódios de incontinência urinária de urgência a cada 24 horas. Para o desfecho micção foi mostrado que o efeito da mirabegrona 50 mg não foi significativamente diferente de outros tratamentos, exceto em relação à solifenacina 10 mg, tendo sido esta última mais eficaz (diferença média *versus* mirabegrona 50 mg de -0,584 [IC95% -0,837 a

-0,332]). Para o desfecho número de episódios de incontinência a cada 24 horas, não houve diferença significativa em sua melhora com o uso de mirabegrona 50 mg, em comparação à tolterodina 4 mg, oxibutinina 10 mg, darifenacina 7,5 mg e 15 mg, e fesoterodina 4 mg e 8 mg. Já em relação ao desfecho número de episódios de incontinência urinária de urgência a cada 24 horas, a análise mostrou que mirabegrona 50 mg foi significativamente menos eficaz que a solifenacina 10 mg (diferença média *versus* mirabegrona 50 mg de -0,422 episódios de incontinência por dia [IC95% -0,786 a 0,060]) e não diferiu significativamente de outros antimuscarínicos¹⁰.

Observando os dados acima¹⁰, podemos dizer que a mirabegrona possui eficácia comparável aos medicamentos anticolinérgicos, além de ser notadamente menos eficaz quando comparada, especificamente, à solifenacina, usada na dose de 10 mg. Os autores desta revisão sistemática também compararam a prevalência de reações adversas, como xerostomia e constipação, entre a mirabegrona e os anticolinérgicos, obtendo menor frequência desses efeitos adversos com a mirabegrona. Mas os autores citam esta questão como sendo uma possível limitação da revisão sistemática, pois, em tese, considerando o mecanismo de ação, os anticolinérgicos teriam maior probabilidade de produzir tais reações¹⁰. Contudo, importa ressaltar que a mirabegrona também pode ocasionar reações adversas como essas, embora pouco incidentes (constipação, 1,6% a 2,8%; e xerostomia, 2,8%).

Para melhor compreensão de algumas das principais reações adversas da mirabegrona é preciso retomar a teoria da especificidade total de um medicamento por um determinado receptor. Este é um conceito teórico em farmacologia e que muitas vezes se manifesta de forma relativa na prática clínica, ou seja, o fármaco acaba por apresentar também afinidade por outros subtipos de receptores da mesma classe. Os receptores β adrenérgicos dividem-se em 3 subtipos, o β_1 , β_2 e β_3 , que por sua vez localizam-se nos músculos de vários órgãos e tecidos. Os receptores do tipo β_1 localizam-se

c. Desejo frequente de urinar.

no miocárdio, aumentando a força e frequência de contração do coração, sendo que sua excessiva estimulação pode ocasionar arritmias e taquicardia; já os receptores β_2 encontram-se no músculo liso vascular, pulmonar, uterino e gastrointestinal, e, uma vez estimulados, levam, respectivamente, à vasodilatação, broncoconstrição, relaxamento do útero, entre outras respostas fisiológicas; por sua vez, os receptores β_3 se localizam na bexiga, tecido adiposo e podem também ser encontrados no coração e no trato gastrointestinal, e, uma vez estimulados, levam ao relaxamento do músculo liso da bexiga. Retornando ao conceito da seletividade total de um fármaco por um receptor específico, e sabendo de sua relatividade, observa-se que os agonistas β_3 podem também estimular os receptores β_1 , advindo daí reações adversas como taquicardia, arritmias, entre outros efeitos cardíacos⁶.

Outra importante questão a ser observada é que a mirabegrona pode causar hipertensão como resposta ao aumento da dose. Por isso, a pressão arterial deve ser monitorada em pacientes hipertensos que estejam fazendo uso deste medicamento. A contraindicação absoluta ao uso da mirabegrona pode até se justificar para pacientes que apresentam comorbidades para as quais a elevação da pressão arterial se constitua um fator de risco para piora do quadro clínico e ocorrência de danos graves¹¹.

Diante de todo o exposto, podemos concluir que a mirabegrona não foi capaz de apresentar maior eficácia do que a opção terapêutica de primeira escolha existente, os anticolinérgicos¹⁰. E ainda que esta tenha sido apresentada como alternativa medicamentosa que propiciaria maior adesão do paciente ao tratamento, em virtude da menor incidência de casos de reações adversas como constipação e xerostomia, é preciso que seja empregada com cautela na terapêutica, devido aos seus potenciais e perigosos efeitos adversos cardíacos.

Referências bibliográficas

1. International Continence Society. Overactive bladder [Internet]. Sajjad Rahnamai; Acesso em: 03 fev.2017. Disponível em: <http://wiki.ics.org/Overactive+Bladder>
2. Rosa GM, Ferrero S, Nitti VW, Wagg A, Saleem T, Chapple CR. Cardiovascular Safety of β_3 -adrenoceptor Agonists for the Treatment of Patients with Overactive Bladder Syndrome. *Eur Urol*. fevereiro de 2016;69(2):311–23.
3. Karmarkar R, Khullar V. Emerging drugs for overactive bladder. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2015;20(4):613–24.
4. Wagg A, Nitti VW, Kelleher C, Castro-Diaz D, Siddiqui E, Berner T. Oral pharmacotherapy for overactive bladder in older patients: mirabegron as a potential alternative to antimuscarinics. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(4):621–38.
5. Sacco E, Bientinesi R, Tienforti D, Racioppi M, Gulino G, D'Agostino D, et al. Discovery history and clinical development of mirabegron for the treatment of overactive bladder and urinary incontinence. *Expert Opin Drug Discov*. abril de 2014;9(4):433–48.
6. Prescrire International. Mirabegron (Betmiga®): poorly effective in urge urinary incontinence. 2015;35(381):491–2. [Citado em 02 de fevereiro de 2017].
7. Drugdex System® Micromedex® [Internet]. Estados Unidos: MICROMEDEX; Acesso em: 03 fev.2017. Disponível em: www.micromedexsolutions.com
8. Astellas Farma Brasil. Bula Myrbetric® (mirabegrona) [Internet]. [Citado em 03 de fevereiro de 2017]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.sp?pNuTransacao=29348662016&pIdAnexo=4357534
9. Optionline - Health Environment Legal Prevention & Safety. 9. HIS-PROD Medicamentos: Histórico de Registro de Medicamentos [Internet]. [Citado em 04 de fevereiro de 2017]. Disponível em: <http://www4.i-helps.com/index.php>
10. Maman K, Aballea S, Nazir J, Desrozier K, Neine M-E, Siddiqui E, et al. Comparative efficacy and safety of medical treatments for the management of overactive bladder: a systematic literature review and mixed treatment comparison. *Eur Urol*. abril de 2014;65(4):755–65. [Citado em 03 de fevereiro de 2017].
11. La Revue Prescrire. Exercice 222: Mirabegron. 2016;36(388):157. [Citado em 03 de fevereiro de 2017].