

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Marcel Kawashima Hisano

**Efeitos do uso de Imipramina na incontinência urinária feminina: uma revisão
sistemática**

Ribeirão Preto
2022

MARCEL KAWASHIMA HISANO

Efeitos do uso de Imipramina na incontinência urinária feminina: uma revisão sistemática.

Versão Original

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas.

Mestrado Profissional em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Júlio César Rosa e Silva

Ribeirão Preto
2022

Nome: HISANO, Marcel Kawashima

Título: Efeitos do uso de Imipramina na incontinência urinária feminina: uma revisão sistemática.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção de título de Mestre em Ciências Médicas.

Banca Examinadora

Prof. Dr.

Instituição:

Julgamento:

Prof. Dr.

Instituição:

Julgamento:

Prof. Dr.

Instituição:

Julgamento:

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Júlio Cesar Rosa e Silva pela atenção, apoio e orientação durante todo o processo de elaboração do trabalho.

Ao Dr. Pedro Sérgio Magnani pelos ensinamentos e contribuição para meu desenvolvimento pessoal e profissional.

À Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto ao qual me proporcionou toda formação acadêmica, desde a graduação até o atual programa de pós-graduação.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001

RESUMO

HISANO, M. K. **Efeito do uso da Imipramina na incontinência urinária feminina: uma revisão sistemática.** 2022. Dissertação. (Mestrado Profissional em Ciências Médicas) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto 2022

A incontinência urinária é uma doença muito prevalente com maior frequência na população idosa ao qual resulta em grande impacto na qualidade de vida. Existem atualmente diversos tratamentos tanto para incontinência urinária de esforço (IUE) quanto para incontinência urinária de urgência (IUU), porém esses tratamentos não são acessíveis para todos os pacientes. A imipramina, medicação largamente utilizada para tratamento de depressão, possui efeito no sistema urinário conhecido e utilizado em pacientes pediátricos com quadros de enurese noturna, porém não é utilizada rotineiramente no tratamento de adultos. Este estudo visa obter evidências científicas na literatura do efeito desta medicação no tratamento de incontinência urinária na população adulta feminina. Foram incluídos ensaios clínicos controlados ou não, randomizados ou não, em todas as linguagens com qualquer período de seguimento publicados ou não, desde que disponibilizados os dados da pesquisa para análise. Utilizamos como fontes de dados: *PubMed, Lilacs, Biblioteca Cochrane, Medline, Scielo* e a plataforma *Clinical Trials*. Utilizamos como dados de avaliação de efeito, a melhora dos sintomas de incontinência, alteração no padrão de exame de urodinâmica, melhora no questionário de qualidade de vida. Ao todo foram encontrados 116 artigos dos quais 10 artigos foram selecionados seguindo metodologia proposta para esta revisão sistemática. Quatro artigos avaliaram o efeito em pacientes com IUU com resultado positivo em dois destes trabalhos. Três artigos avaliaram o efeito na IUE, com resultado positivo em todos eles. Três trabalhos avaliaram o efeito em paciente com ambos os sintomas de incontinência, com melhora no questionário de qualidade de vida e de perdas urinárias em todos os artigos. Conclusão: Apesar de haver benefício no uso da Imipramina na IUE, IUU e incontinência urinária mista, são necessários mais trabalhos com maior número de pacientes e com bom desenho metodológico para estabelecer a sua indicação clínica na incontinência urinária feminina.

Palavras-chave: Imipramina. Incontinência urinária feminina.

ABSTRACT

HISANO, M. K. Effects in female urinary incontinence of Imipramine uses: a systematic review. 2022. Dissertação. (Mestrado Profissional em Ciências Médicas) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto 2022

The urinary incontinence is a high prevalence disease, more common on elderly population resulting in great impact in his quality of life. There are several treatments for stress urinary incontinence (SUI) and urgency urinary incontinence (UII) but these aren't accessible for all patients. Imipramine, medication widely used for depression treatment, has a known effect on urinary system, mostly used on pediatric patients to treat nocturnal enuresis, but not utilized on urinary disturbance in adults. This study aims to get scientific evidence of his effect on urinary incontinence in adult population. Were included clinical trials, controlled or not, randomized or not, in all languages, in all follow-up periods, as long as data available to analyses. Data source utilized: PubMed, Lilacs, Cochrane Library, Medline, Scielo and Clinical Trials platform. We use as evaluation data improvement of incontinence symptoms, modification on urodynamic exams, quality of life improvement questionnaire. We found 116 articles and 10 of them were selected. Four articles evaluated UII and shows positive effects in two of them. Three evaluated SUI and all of them shows positive effects. Three articles evaluated both of urinary incontinence and showed improvement on urinary symptoms in all articles. Conclusion: Although there is benefit in use of Imipramine on SUI, UII and mixed urinary incontinence, are necessary more studies with larger number of patients and good metodologic design to set his clinical indication in female urinary incontinence.

Keywords: Imipramine. Female urinary incontinence.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
1.1.	Fisiologia da Micção	9
1.2.	Fisiopatologia da Incontinência urinária de Esforço	10
1.3.	Fisiopatologia da Incontinência urinária de Urgência.....	11
1.4.	Imipramina	11
1.4.1.	Efeitos Colaterais.....	12
1.5.	Efeitos da Imipramina no Sistema Urinário	13
2	Justificativa:.....	15
3	Objetivos:	15
4	Metodologia	16
4.1.	Critérios de Elegibilidade:.....	16
4.2.	Fontes de dados de pesquisa:	16
4.3.	Termos de pesquisa:	16
4.4.	Seleção de estudos:.....	16
4.5.	Processo de coleta de dados.....	17
4.6.	Dados de interesse	17
4.7.	Materiais e Métodos.....	17
5	Resultados e Discussão:	19
5.1.	Incontinência urinária de urgência	19
5.2.	Incontinência urinária de esforço	23
5.3.	Incontinência urinária mista.....	25
6	Conclusão	28
7	Referências Bibliográficas*:	29
8	Figuras	31
9	Tabelas	32

1 INTRODUÇÃO

Segundo a *International Continence Society* (ICS), a incontinência urinária (IU) é definida por qualquer perda involuntária de urina. Já a incontinência de urgência (IUU) contempla as perdas involuntárias associada à sintomas de urgência, ou seja, forte desejo miccional precedente à perda urinaria. Por fim a incontinência urinaria de esforço (IUE) é definida como qualquer perda urinária associada à esforço físico como por exemplo, atividade física, tosse, espirro e elevação de peso^[1]. Quando coexistem os dois tipos de sintomas de incontinência, definimos como incontinência urinária mista (IUM).

Estima-se que a prevalência da IU se apresenta entre 15,3 a 62,6%, com aumento na população idosa, chegando a índices de 72%^[2]. Apesar da alta prevalência, estima-se que 56% das pacientes não procuram atendimento médico em busca de tratamento. Dentre os motivos para a baixa procura estão: consideram a incontinência urinária como um problema normal; considerar que o problema não é importante; ter sido orientada por médico que o tratamento não era necessário; não saber que há tratamento para a IU; ter vergonha de contar ao médico; achar que o único tratamento é cirúrgico e ter medo de realizar algum procedimento cirúrgico^[3].

Ao conviver com IU, as pacientes apresentam piora importante de qualidade de vida, isolando-se socialmente, aumentando o estresse emocional com interferência não apenas em seu vínculo familiar e social, mas também economicamente uma vez que grande parte das pacientes apresentam sintomas que interferem em suas atividades diárias e laborais. O grau de comprometimento da qualidade de vida não está relacionado diretamente com o grau de incontinência. Apesar das pacientes conseguirem manter uma vida independente, essa condição as torna mais ansiosas, convivendo com certo grau de constrangimento para sair, limitando uma gama enorme de atividades as quais, apesar de não serem essenciais para viver, diminuem radicalmente sua qualidade de vida^[4].

1.1. Fisiologia da Micção

O trato urinário inferior (TUI) é constituído por dois órgãos: a bexiga urinária e a uretra ao qual desempenham a função de armazenamento e de esvaziamento da urina. Essas duas funções são coordenadas pelo sistema nervoso simpático, parassimpático e somático que permitem, de maneira coordenada, o relaxamento da musculatura vesical e contração do esfíncter uretral na fase de enchimento e o oposto na fase de esvaziamento.

A inervação parassimpática origina-se na medula espinhal a nível de S2 a S4 e caminham através do nervo pélvico até o gânglio pararectal do plexo pélvico e destes em direção a bexiga. Já a inervação simpática origina-se na medula espinhal a nível de T10 a L2 direcionando-se ao plexo hipogástrico. A subdivisão caudal forma o nervo hipogástrico ao qual inerva a bexiga e uretra.

A inervação do esfíncter uretral é originada no núcleo de Onuf na medula espinhal a nível de S2 e S4 chegando até a uretra através dos nervos pudendos. Sabe-se que o esfíncter uretral também recebe inervação simpática e parassimpática através do nervo pélvico e hipogástrico.

O centro medular é controlado através do centro pontino-mesencefálico ao qual se localiza o Centro Pontino da Micção (CPM). Para que a micção ocorra deve haver um reflexo espino-medula-espinhal controlado mediado pelo córtex cerebral, cerebelo, gânglios da base, tálamo e hipotálamo.

Durante a fase de enchimento, o tônus basal é exercido pelo estímulo simpático adrenérgico no corpo e base vesical além da uretra e da inibição do estímulo parassimpático efetuado pelo CPM. Através de receptores beta 2 e beta 3 exercem estímulo inibitório, mantendo a musculatura lisa vesical relaxada e o esfíncter contraído.

Quando ocorre o aumento do volume urinário, há aumento progressivo do estímulo aferente da bexiga até o CPM ao qual estimula gradualmente a contração uretral.

A percepção de enchimento vesical se inicia através de receptores de estiramentos no urotélio ao qual liberam ATP local e estimulam receptores P2X que enviam informações frequentes sobre o volume vesical até o CPM. Algumas substâncias como Óxido nítrico, capsaicina, taquicininas e prostanoídes também podem exercer função inibitória ou excitatória na regulação de enchimento vesical.

Assim que o nível máximo de enchimento vesical é atingido, conscientemente a micção pode ocorrer, o CPM deixa de exercer a inibição do sistema parassimpático estimulando a contração do músculo detrusor através da liberação de acetilcolina nos receptores muscarínicos (M2 e M3) do corpo vesical. No mesmo momento deixa de agir o sistema simpático sobre o relaxamento vesical e contração uretral permitindo a micção em movimento coordenado de contração vesical e relaxamento uretral.

Outros neurotransmissores estão envolvidos na inervação parassimpática como os não colinérgicos não adrenérgicos (NANCs) como principais ações purinérgicas e o ATP, porém vistas principalmente em situações patológicas da micção. Além destes, há outros neurotransmissores porém com função ainda desconhecida tais como o neuropeptídeo Y, encefalinas, somatostatinas, polipeptídeo intestinal vasoativo e galanina.^[5]

1.2. Fisiopatologia da Incontinência urinária de Esforço

O sistema de sustentação da pelve permite que se tenha aumento da pressão abdominal com conseqüente aumento da pressão vesical sem que haja perda urinária por efeito descrito por De Lancey em 1994 como efeito “Hammock” ou rede ao qual há uma faixa composta por fâscias, músculos e ligamentos sustentando a uretra e o colo vesical^[6].

A IUE ocorre quando a pressão de fechamento da uretra é superada pela pressão intravesical pelo conseqüente aumento da pressão abdominal. O principal componente que mantém essa pressão é o esfíncter uretral ao qual é composto de dois músculos que circundam a uretra: o esfíncter interno e o esfíncter externo da uretra. Tais componentes mantêm uma força de tensão e de compressão. Os fatores que mantêm a compressão são: mucosa uretral e a submucosa vascular da uretra ao qual fazem o selamento do epitélio uretral em resposta a contração dos músculos lisos e estriados do esfíncter uretral. A tensão é realizada pela musculatura lisa, localizado na uretra proximal e colo vesical, e são inervados pelo nervo hipogástrico. Sua contração é realizada através do estímulo à noradrenalina através dos receptores alfa-1. Os músculos estriados que circundam a parede uretral são inervados pelo nervo pudendo, recebendo a resposta do sistema nervoso somático. Alguns estudos mostram também a ação do sistema simpático. O rabdoesfíncter é auxiliado pelo esfíncter uretrovaginal, pelos músculos do levantador do ânus e compressor da uretra. Tais músculos recebem também inervação do músculo pudendo e são mediados através da acetilcolina nos seus receptores muscarínicos e coordenados pelo centro pontino da micção (CPM)^[7]. O tônus de fechamento uretral é realizado através do

Núcleo de Onuf, localizado na região sacral, e mediado por dois neurotransmissores: noradrenalina e serotonina^[8].

1.3. Fisiopatologia da Incontinência urinária de Urgência

Muitos fatores estão envolvidos no desenvolvimento da IUU. A etiologia desta condição ainda é incerta e não completamente entendida. As principais hipóteses para a origem da IUU são: 1- Teoria neurogênica: redução dos impulsos inibitórios e aumento dos impulsos eferentes do limiar do reflexo urinário; 2- Teoria miogênica: o músculo detrusor se torna mais sensível ao estímulo colinérgico promovendo contrações espontâneas; 3- Teoria da bexiga autonômica: alteração ou exacerbação da atividade fásica mediada pela estimulação muscarínica; 4- Teoria da sinalização aferente: contrações espontâneas durante a fase de enchimento resultam em aumento da resposta aferente e conseqüentemente a sensação de plenitude vesical^[9].

O reflexo de micção é ativado através do estímulo de estiramento do músculo detrusor enquanto o controle de micção é dado pela interação entre o sistema nervoso central e o sistema nervoso periférico. Quando há alguma lesão do músculo detrusor, ao qual é densamente inervado, há uma resposta de contração durante a fase de enchimento ao qual reflete em sensação de urgência miccional. Para que haja um controle adequado das fases de enchimento e esvaziamento, deve haver uma coordenação sincronizada entre os sistemas simpáticos e parassimpáticos. Quando há um desbalanço nesse sistema, pode desencadear contrações involuntárias do músculo detrusor^[9].

1.4. Imipramina

A imipramina é uma medicação largamente utilizada para tratamento de transtornos depressivos. O seu composto é derivado da diabenazepina tornando-a pertencente a classe dos Antidepressivos Tricíclicos (ADT) devido a sua estrutura química formada por 3 anéis benzênicos e pertencente aos grupos das aminas terciárias assim como os compostos amitriptilina, trimipramina e doxepina. (Figura 1)

O mecanismo de ação comum dos ADTs em nível pré-sináptico é o bloqueio da recaptura de aminas (serotonina (5-HT), noradrenalina (NA) e dopamina (DA) em menor grau) pelas terminações nervosas, pela ligação competitiva no transportador de aminas. A Imipramina possui efeito preferencial na inibição da recaptura de 5-HT. [10]

A atividade pós-sináptica depende do local de ação já que essa medicação não é seletiva para nenhum sítio de ação e são responsáveis pelos efeitos colaterais. Os ADTs bloqueiam receptores muscarínicos, histaminérgicos tipo 1, alfa 2 e beta adrenérgicos, serotoninérgicos e em menor grau, dopaminérgicos.

O efeito antienurético da imipramina parece estar relacionada ao bloqueio dos receptores muscarínicos, na estimulação direta beta adrenérgica e agonista alfa adrenérgica, resultando em aumento da capacidade vesical, aumento do tônus esfíncteriano e aumento de neurotransmissores em nível central.

Por bloquearem receptores histaminérgicos, produzem efeitos sedativos. Seu efeito de bloqueio alfa adrenérgico resulta em hipotensão ortostática. Os ADTs também possuem efeito antiarrítmico por diminuírem a condução intraventricular podendo causar bloqueio grave de condução e arritmias ventriculares.

Os ADTs são absorvidos completamente pelo trato gastrointestinal e metabolizados em sua maior parte (55 a 80%) pelo efeito de primeira passagem hepática e o pico plasmático é alcançado em 1 a 3 horas. São lipofílicos concentrando-se em miocárdio e tecidos cerebrais. Se ligam em proteínas plasmáticas e são metabolizados preferencialmente pelo fígado. Possuem farmacocinética linear e meia vida de 4 a 34 horas.

1.4.1. Efeitos Colaterais

Podemos dividir os efeitos colaterais desta medicação de acordo com sua ação:

Anticolinérgicos - associado ao bloqueio muscarínico, são os mais frequentes e seus efeitos diminuem com o tempo ou redução da dose: xerostomia, visão turva por dificuldade de acomodação visual, constipação intestinal e retenção urinária.

Cardiovasculares – aumento da frequência cardíaca, achatamento da onda T, raramente prolongamento do intervalo PR e aumento do complexo QRS. São dose dependentes e observado quando em concentrações acima da dose terapêutica. Hipotensão postural e redução da condução intraventricular.

Neurológicos – tremores de mãos, sedação, latência para lembrar, mioclonias, parestesias, dificuldade para encontrar palavras, gagueira, agitação e hiperestimulação paradoxal, estados confusionais, raramente convulsões, movimentos coreoatetóides e acatisia.

Metabólicos e endócrinos – aumento de secreção de prolactina, porém galactorrêia e amenorréia são raras. Hiponatremia por secreção inadequada de ADH.

Reações cutâneas – exantemas, urticárias, eritema multiforme, dermatite esfoliativa e fotossensibilidade. Ocorrem em 2 a 4% das pacientes nas duas primeiras semanas de tratamento.

Gastrintestinais – alteração de função hepática raramente.^[11]

Outros efeitos colaterais podem ser confundidos quando utilizados para tratamento de síndromes depressivas tais como ganho de peso associado ou não a preferência por alimentos calóricos, disfunções sexuais (redução de libido, retardo ou inibição ejaculatória e inibição do orgasmo), pesadelo e alucinações.

Contraindicações: Glaucoma de ângulo fechado, bloqueios de ramo esquerdo, bloqueio AV total, alterações na condução intra-cardíaca e IAM.

1.5. Efeitos da Imipramina no Sistema Urinário

A imipramina é classicamente utilizada para tratamento de sintomas urinários pediátricos como por exemplos a enurese noturna. Porém seu mecanismo de ação não é muito bem determinado. Estima-se um efeito anti-colinérgico fraco, aumentando assim a capacidade vesical, além de diminuir a contração muscular detrusora pela via noradrenérgica^[12].

Sua ação estaria associada à três fatores: modulação do sistema nervoso central (SNC); modulação da bexiga e uretra, além de modulação urinária. A imipramina demonstra considerável ligação à receptores alfa1 adrenérgicos, 5-HT2, H1 e receptores muscarínicos. Por outro lado, possuem baixa afinidade para receptores alfa2 adrenérgico, 5-HT1 e H2. Hall et. al. em 1984, em estudos para avaliar a recaptção de aminas em sistema nervoso central de ratos, demonstrou um potente inibidor de recaptção noradrenérgico hipotalâmico e um fraco inibidor de recaptção de serotonina. O tempo de uso também mostrou diferenças na modulação do SNC. Enquanto doses à curto prazo modulam a motilidade vesico-uretral por aumentar o limiar para o estímulo de micção, aumentando assim a capacidade vesical. Com o uso crônico há uma adaptação e este efeito desaparece. O núcleo de Onuf à nível sacral, possuem motoneurônios que

participam do controle do esfíncter externo uretral através de estímulos noradrenérgicos e serotoninérgicos supra e intraespinais, estabilizando o seu tônus. A inibição da recaptação de noradrenalina aumenta o relaxamento do músculo detrusor principalmente pela ação via receptores beta 3. Somado como sua participação na inibição de recaptação de serotonina, produz o efeito de modulação vesical ao relaxar a musculatura detrusora e aumentar o limiar para a micção. Como último efeito, a imipramina mostrou aumentar níveis de ADH (hormônio anti-diurético) produzido pela glândula pituitária em pacientes depressivos tratados com esta medicação^[13].

Em estudos controlados, a imipramina se mostrou efetiva na redução da hiperatividade detrusora e no aumento do tônus do esfíncter uretral, aumentando assim a capacidade vesical, mostrando taxas de sucesso de tratamento entre 44-90%^[14]. Outros estudos, porém, não visualizaram o mesmo efeito, muito provavelmente por amostras reduzidas e/ou mal controladas.

O efeito desta medicação na IUE não é tão bem estabelecido quanto na IUU. Em estudos pequenos não randomizados, mostrou-se taxas de sucesso de tratamento entre 35-70%^[15, 16].

A utilização de imipramina mostrou-se efetiva no aumento da capacidade vesical, além de melhora nos quadros de IUU^[14] e aumento da pressão esfíncteriana respondendo ao tratamento da IUE^[15]. Porém há um número limitado de estudos disponíveis das quais contam com baixo número de pacientes avaliadas.

2 Justificativa:

Haja visto a alta prevalência da IU bem como seu potencial efeito deletério na qualidade de vida das pacientes, este trabalho se justifica, uma vez que as diversas medicações disponíveis para tratamento clínico desta afecção possuem inúmeros efeitos colaterais além de alto custo e taxas de sucesso variáveis. A Imipramina por sua vez, é uma medicação disponível no Sistema Único de Saúde (SUS), de baixo custo, com indicação bem estabelecida em quadros urinários pediátricos, porém sua utilização como medicação rotineira para tratamento da incontinência urinária feminina em mulheres adultas ainda é incerta e pouco utilizada.

3 Objetivos:

Realizar revisão sistemática da literatura científica existente, na qual avaliaram o efeito do uso da Imipramina na população feminina com incontinência urinária, comparando o seu efeito com grupo controle ou outros tratamentos tais como anticolinérgicos, tratamentos conservadores ou cirúrgicos; avaliando seu efeito na melhora objetiva da IU ou da percepção da qualidade de vida.

4 Metodologia

4.1. Critérios de Elegibilidade:

Foram incluídos ensaios clínicos controlados ou não, randomizados ou não, que apresentem resultados relacionados à melhora dos sintomas de incontinência urinária na mulher. Sendo utilizados artigos disponíveis em todas as linguagens, com qualquer período de seguimento de intervenção, mesmo que não publicados, desde que estejam disponíveis os dados para avaliação de efeito. Foram excluídos os artigos que não descreveram claramente os métodos utilizados para comparação de tratamento, bem como não indicaram se a intervenção com imipramina resultou em mudança no quadro de IU ou na qualidade de vida.

4.2. Fontes de dados de pesquisa:

Foram utilizadas as seguintes plataformas de pesquisa de artigos científicos: *PubMed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde – Lilacs, Biblioteca Cochrane, Medical Literature Analysis and Retrieval System Online - Medline e Scielo*. Utilizamos também fonte de dados de artigos em andamento ou sem publicação através da plataforma *Clinical Trials* e para aquisição de pesquisas que não foram publicados, entramos em contato através de endereço eletrônico requisitando as informações necessárias. Foram revisadas também, as referências bibliográficas de cada artigo para enriquecimento de informações para o estudo. Para a seleção dos estudos, não limitamos o período de análise porém utilizamos a data limite de dezembro de 2021.

4.3. Termos de pesquisa:

Utilizamos os seguintes termos de pesquisa, ajustados de acordo com cada ferramenta de busca: *urinary, incontinence, stress urinary incontinence, bladder instability, detrusor instability, treatment, imipramine*. Apesar do termo *detrusor instability* não ser mais utilizado de acordo com a última recomendação da ICS^[17], optamos por manter este termo já que era muito utilizada no passado e caso optássemos por restringir tal termo, poderíamos excluir artigos relevantes.

4.4. Seleção de estudos:

Foram realizados a seleção de artigos baseados pelo seu título e resumo de acordo com a pesquisa com os termos citados anteriormente. Nos casos em que houve dúvidas quanto ao conteúdo do trabalho, foi revisado o artigo original completo a fim de que não

seja excluído estudos importantes. Nos casos em que houve dúvidas entre os pesquisadores a seleção foi feita através de consenso entre os pesquisadores. Caso houvesse ainda assim discordância entre os pesquisadores, um terceiro pesquisador seria consultado.

4.5. Processo de coleta de dados

Um autor extraiu os dados relevantes dos estudos selecionados utilizando uma tabela de coleta planejada e testada previamente pelos pesquisadores. Dois pesquisadores avaliaram independentemente os artigos selecionados e coletaram os dados relevantes, além de realizarem a avaliação crítica de vieses. Os estudos avaliados foram ordenados de forma que não houvesse a possibilidade de ser coletada dados em duplicata.

4.6. Dados de interesse

Foram coletados os seguintes dados dos ensaios clínicos: tipo de estudo, método de seleção de participantes, critérios de inclusão e exclusão, aprovação de comitê de ética; número de participantes, idade, tipo de incontinência apresentada, avaliação prévia de indicação cirúrgica, métodos avaliados para determinar o tipo de incontinência; resultado obtido após utilização da medicação, doses utilizadas, tempo de administração da medicação, efeitos colaterais e outros resultados.

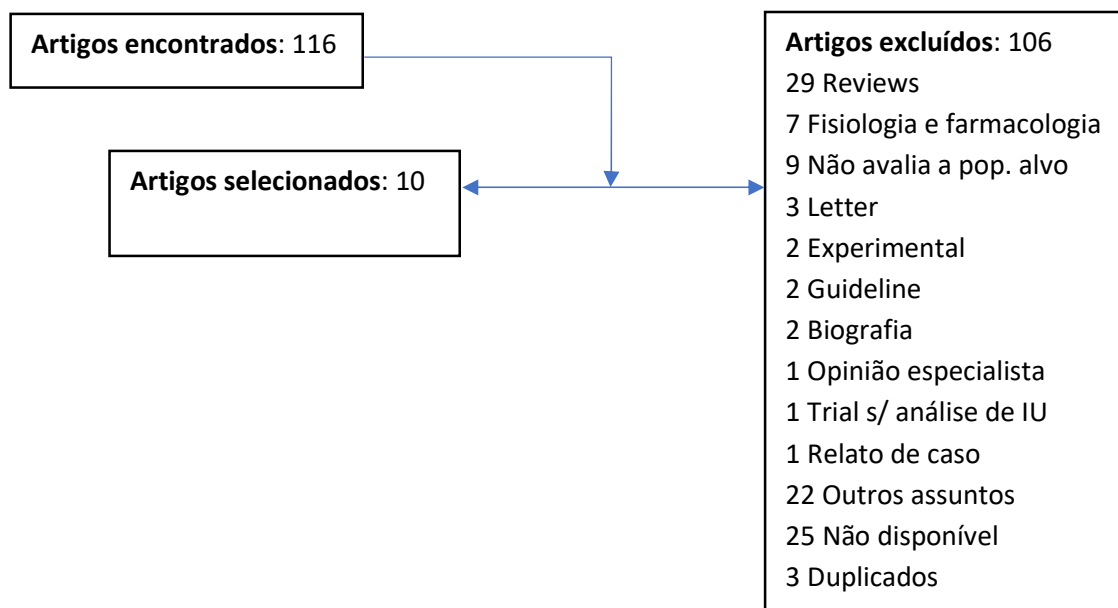
4.7. Materiais e Métodos.

Foram realizados a busca pelos artigos científicos através das plataformas *PubMed*, *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde – Lilacs*, *Biblioteca Cochrane*, *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online - Medline* e *Scielo* e *Clinical Trials*, através das expressões booleanas: *urinary, incontinence, stress urinary incontinence, bladder instability, detrusor instability, treatment, imipramine*. Excluídos os artigos relacionados a tratamento de incontinência urinária masculina, infantil, enurese noturna e artigos relacionados ao uso de imipramina no tratamento de síndrome do pânico, agorafobia e depressão.

Através da pesquisa na plataforma PubMed encontrou-se 2774 artigos das quais foram excluídos 2702 artigos após avaliação direta do título e conteúdo do trabalho. Selecionou-se, portanto, 72 artigos para avaliação inicial. Através da plataforma

Cochrane Library, encontrou-se 1191 artigos dos quais 1162 artigos foram excluídos do trabalho, restando 29 artigos para avaliação. Pela plataforma Scielo, encontrou-se 27 artigos dos quais todos foram excluídos após avaliação de seu título e conteúdo. Pela plataforma MedLine, a busca resultou em 331 artigos dos quais 281 foram excluídos, selecionando, portanto, 50 artigos para avaliação. A pesquisa pela plataforma Lilacs resultou em 119 artigos encontrados com exclusão de 115 artigos, restando quatro artigos para avaliação. Através da busca pela plataforma Clinical Trials, encontrou-se dois projetos de pesquisa com seleção de ambos para avaliação.

Excluídos os artigos coincidentes após as buscas em todas as plataformas, resultaram em 116 artigos para avaliação baseada na leitura do artigo científico. Iniciado a revisão com leitura completa com seleção de 10 trabalhos para inclusão na revisão sistemática.



Utilizamos a escala JADAD^[18] para avaliação de qualidade dos estudos. A escala da Jadad avalia cada estudo em três aspectos do ensaio clínico – randomização, cegamento e descrição das perdas de seguimento dos participantes envolvidos. Para aplicação são feitas cinco perguntas com um ponto para cada questão contemplada pelo estudo resultando, portanto, uma graduação de 0 a 5 pontos. Trabalhos com pontuação de 0-2 são considerados de baixa qualidade metodológica (tabela 4).

Um dos artigos selecionados não estava disponível para análise, porém após contato por endereço eletrônico, foi cedido gentilmente pelo pesquisador.

5 Resultados e Discussão:

Os artigos selecionados dividem-se em sete ensaios clínicos não controlados (70%), de modo que dois destes artigos (28,57%) avaliaram pacientes com IUU, dois avaliaram pacientes com IUM (28,57%) e todos os três artigos (42,86%) que avaliaram a IUE tinham este desenho de estudo. Apenas um estudo selecionado (10%) tinha o desenho de ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado por placebo e avaliava pacientes com IUU. Dois artigos (20%) utilizaram o modelo de ensaio clínico randomizado duplo-cego *c/ cross-over*. Um deles avaliou pacientes com IUU e outro avaliou paciente com IUM.

Quando avaliamos a qualidade dos estudos encontrados através da escala Jadad, encontramos seis trabalhos (60%) com pontuação “1” (baixa qualidade metodológica), todos eles ensaios clínicos não controlados. Um trabalho (10%) teve pontuação de “2”, ganhando pontos pela randomização e pelo seguimento dos pacientes. Dois trabalhos (20%) tiveram uma pontuação de “3” na escala Jadad, ambos ensaios clínicos randomizados duplo-cego com *cross-over*. Tais estudo perderam pontos pois ambos não descreveram o método de randomização e de cegamento dos grupos. Apenas um trabalho (10%) obteve 4 pontos na escala Jadad, sendo este o único ensaio clínico randomizado duplo-cego ao qual não obteve score de 5 pois não descreveu o método utilizado para realizar a randomização.

Em relação a data de publicação, o artigo mais antigo selecionado foi publicado em 1972 e o mais recente em 2014.

Para a seleção de paciente dos estudos que avaliaram o efeito da imipramina na IU feminina diversos critérios foram utilizados tais como aumento da pressão detrusora acima de 15cmH₂O visualizada no exame de vídeo-cistouretrografia durante o enchimento vesical ou após manobras provocativas^[19]; exame de urodinâmica mostrando sinais de hiperatividade detrusora^[20-22]; contração involuntária do detrusor durante cistometria^[23]; diagnóstico prévio de hiperatividade detrusora^[24]; diagnóstico prévio de incontinência de esforço por comprometimento de esfíncter uretral^[21], diagnóstico urodinâmico de incontinência urinária de esforço sem diagnóstico de prolapso genital^[15, 25, 26].

5.1. Incontinência urinária de urgência

Ao todo foram encontrados quatro trabalhos que avaliaram efeito da Imipramina em pacientes com quadro de incontinência urinária de urgência, três ensaios clínicos não controlados e um ensaio clínico randomizado duplo-cego.

Em 1972, *Diokno, et.al*^[23], descreveu um ensaio clínico envolvendo 11 pacientes (sem descrição de gênero) com hiperatividade detrusora ao administrar Imipramina intramuscular, avaliando o grau de inibição de contração do músculo detrusor em exame de cistometria. Inicialmente foi realizado diversas medidas de cistometria sem uso de medicação para comparação de resultados. Administrado então 25 a 75 mg de Imipramina intramuscular e realizado nova cistometria após 15 a 45 minutos pós administração. Não foi descrito o intervalo de administração de cada dose ou se houve escala de aumento em cada administração. Em dois pacientes foram administrados 25 a 50 mg de Imipramina intramuscular, porém não foi relatado o motivo desta dose menor. Após, 60 mg de *Propantheline* endovenosa foi administrada e novamente realizado a cistometria. Todos os pacientes foram orientados a utilizar Imipramina via oral de 3 a 4 vezes ao dia por sete dias, seguido de 15 mg de *Propantheline* quatro vezes ao dia por sete dias anotando todas as mudanças nos hábitos urinários e retornando para reavaliação em duas semanas. Não foi descrito se houve relato de efeitos colaterais com as medicações. Após avaliação das medidas de cistometria, não houve mudança na contração detrusora em nenhum paciente após administração de Imipramina, porém houve abolição das contrações em 10 dos 11 pacientes após administração de *Propantheline*. Em dois pacientes com hiperatividade detrusora não observaram mudanças nos sintomas após uso de Imipramina via oral, porém referem melhora após uso da *Propantheline*. Em outros dois pacientes com quadro de enurese sem causa definida, houve melhora com Imipramina porém não visualizaram efeitos com a *Propantheline*. A conclusão do estudo é que a Imipramina não possui efeito anticolinérgico quando avaliado o efeito na contração detrusora, porém tem efeito na enurese funcional.

Em outro estudo de 1979, *Cardozo, et.al*^[19], avaliou 15 pacientes femininas com hiperatividade detrusora cujo diagnóstico foi realizado através de videouretrocistografia após aumento de >15cmH₂O da pressão detrusora após manobra provocativa como tosse ou mudança de postura. Quatro dessas pacientes tinham o diagnóstico de lesão de motoneurônio superior, as outras pacientes possuíam hiperatividade detrusora primária. Inicialmente realizado estudo urodinâmico e avaliado os dados de primeiro desejo miccional, capacidade vesical, amplitude da pressão detrusora no enchimento vesical,

contração detrusora e perda urinária. Para cada paciente foi administrado uma de três medicações: 200mg intravenosa de *Flavoxate Hydrochloride*; 50mg de *Emepronium Bromide* intramuscular ou 50 mg de Imipramina intramuscular. Após 10 a 30 minutos da administração foi realizado nova cistometria. Caso não fosse visualizado mudanças na cistometria, era realizado a administração de uma segunda medicação. Se não houvesse nenhuma mudança, era solicitado que a paciente retornasse em outra ocasião para a administração de uma nova medicação. A ordem das drogas foi randomizada, porém não foi relatado o método de randomização. Em uma paciente foi visualizado *hash* cutâneo após administração de *Flavorate Hydrochloride*, desaparecendo espontaneamente em 1 hora. Após administração de *Emepronium* quatro pacientes relataram visão turva, três boca seca, uma não conseguiu urinar e uma teve alto volume residual pós micção. Não foram relatados efeitos colaterais com Imipramina. Ao avaliar os parâmetros de cistometria não foram visualizadas diferenças após administração de dose única de Imipramina.

Em 1986, *Castleden et al*^[24], publicaram o trabalho de melhor metodologia científica para avaliação do efeito da Imipramina em IUU. 34 pacientes dos quais 28 mulheres e 6 homens se voluntariaram para o estudo. Todos possuíam diagnóstico de hiperatividade detrusora em exame de cistometria e não tinham nenhuma outra afecção urológica. Inicialmente todos os pacientes foram submetidos a uma nova cistometria e alocadas randomicamente para receber 25mg de Imipramina ou comprimidos placebo. Após uma semana os pacientes poderiam aumentar a dose para 2 comprimidos ao dia ou aumento de mais 1 comprimido ao mês a depender dos sintomas e efeitos colaterais até o *end-point* que consistia em conseguir manter-se continente, se não houvesse mudança após um mês de aumento de dose, se precisou ser cateterizado ou se precisou parar devido a efeitos colaterais severos. Não foi descrito o método de randomização. Todos os pacientes também receberam treinamento vesical que consistia em urinar a cada 30 minutos a 1 hora e aumentar 30 minutos em cada intervalo até conseguir permanecer continente após 48 horas, atingindo o intervalo de 4 horas entre as micções. Tais hábitos eram realizados durante o dia. Durante a noite foi permitido urinar sempre que a paciente sentisse necessidade. Não houve restrição de ingesta hídrica e as pacientes deveriam classificar o grau de continência em: seca – sem perdas, úmida – menos de um episódio/semana, um ou dois episódios/semana, perdas em média de dias alternados, todos os dias ou noites, todo dia e toda noite, não houve mudança no padrão de incontinência. Ao final do estudo,

19 pacientes do grupo Imipramina e 14 do grupo placebo terminaram o estudo. Um paciente deixou o estudo pois ficou doente. Destes, 14 pacientes (73,6%) do grupo Imipramina e seis (42,8%) do grupo placebo ficaram continentemente, porém não houve significância estatística entre os grupos. O tempo de *end-point* para o grupo imipramina foi de 36,25 meses com média de 1,9 meses e para o grupo placebo, total de 54 meses com média de 3,6 meses. A média de dose de imipramina no *end-point* foi de 54 mg (25-100mg). Em relação aos efeitos colaterais, um paciente apresentou confusão mental após 25mg de Imipramina apesar de ficar continente, retornando à incontinência após cessar a medicação. Outro paciente se sentiu doente também com 25mg de Imipramina porém permaneceu continente após cessar a medicação. Outros efeitos colaterais relatados foram xerostomia e constipação. Não houve relatos de efeitos colaterais no grupo placebo. A conclusão do estudo mostra que o uso da Imipramina tende a favorecer o uso na IUU porém um grupo maior de pacientes é necessário para demonstrar o efeito estatisticamente.

Apesar deste estudo avaliar uma população incluindo homens e mulheres, optamos por incluir no estudo devido ao seu bom desenho metodológico e detalhamento dos dados.

Finalmente um novo estudo em 1996^[20] avaliou 120 pacientes com hiperatividade detrusora confirmada em estudo urodinâmico. Em um primeiro ensaio as pacientes foram divididas em dois grupos. Um grupo recebeu 15 mg de *Propantheline Bromide* três vezes ao dia associado a 10 mg ao dia de Imipramina por uma semana e após, 20 mg ao dia por 5 semanas. O outro grupo recebeu 5mg de *Penthienate Bromide* três vezes ao dia. Em outro estudo dividiu-se também em dois grupos, um recebeu Oxibutinina 5mg três vezes ao dia e outro grupo *Penthienate Bromide* 5mg três vezes ao dia. Em todos os pacientes foram coletados dados de frequência de micção, incontinência de urgência ou esforço, sensação de esvaziamento incompleto e outros sintomas relacionados. Todos foram submetidos a exame de urodinâmica sendo avaliado o volume de desencadeamento da hiperatividade detrusora bem como aparecimento após manobras de provocação como mudança de postura, tosse, lavagem de mãos com água fria ou curvando-se sobre o abdome, a pressão da contração detrusora, a capacidade cistométrica máxima e volume residual. Ao final do primeiro estudo, 73 pacientes dos 91 completaram os dois grupos. Destes, 52 pacientes (73%) do grupo Imipramina+*Propantheline* e 64 pacientes (88%) do grupos *Penthienate* tiveram melhora nos parâmetros de urodinâmica (aumento de capacidade cistométrica máxima e provocações maiores para desencadear uma contração

do detrusor) quando utilizando tais medicações. Entretanto apenas 14 pacientes (19%) do grupo Imipramina+ *Propantheline* e 22 pacientes (30%) do outro grupos não demonstraram hiperatividade detrusora após o uso da medicação. No segundo estudo, ambas as drogas demonstraram melhora da frequência urinária, noctúria, urgência, IUU e IUE, sensação de esvaziamento incompleto ($p < 0,05$) com tendência favorável para a oxibutinina porém sem significância estatística. Em relação aos efeitos colaterais, o grupo Imipramina/*Propantheline* referiu xerostomia, turvação visual, constipação, distúrbios do sono, ganho de peso, gosto amargo, tontura, fadiga, dor de cabeça e nervosismo como efeitos colaterais. Como conclusão deste estudo, o autor demonstra que todas as drogas envolvidas produzem efeitos benéficos tanto subjetivo como objetivo nos sintomas de incontinência urinária. Porém, com os dados do estudo, não há como dizer que existe uma droga ideal para o tratamento para a IUU e deve ser individualizada e administrada de acordo com a tolerância aos efeitos colaterais de cada paciente.

Dessa forma encontramos dois artigos (50%) que demonstraram efeito benéfico no uso da Imipramina na incontinência urinária. No entanto, a maior parte dos trabalhos não possui uma boa metodologia científica ou utilizaram a associação da Imipramina com outra medicação.

5.2. Incontinência urinária de esforço

Três trabalhos avaliaram a ação da imipramina da IUE, todos ensaios clínicos não randomizados e todos mediram efeitos diferentes em cada intervenção (tabela 2).

Em 1983, *Kiesswetter et. al*^[25], comparou 40 mulheres com quadro de incontinência urinária de esforço separando-as de acordo com a intervenção submetida. 10 pacientes com alto grau de defeito de suspensão foram submetidas a cirurgia de suspensão pubovaginal com *sling* com medição de perfil de pressão uretral (PPU) pré e pós-tratamento servindo como grupo de comparação para o tratamento conservador. 30 outras pacientes sem defeito ou com defeito leve de suspensão uretral foram divididas em três grupos. 10 pacientes receberam *Midodrine* 5 mg duas vezes ao dia por 4 semanas. Após, um novo PPU foi realizado e administrado *Distigmine Bromide* 5mg duas vezes ao dia por mais 4 semanas e repetindo o PPU ao final. O segundo grupo de 10 mulheres recebeu Imipramina 25 mg duas vezes ao dia por 4 semanas e após 80 mg de estriol intramuscular foi administrado. O PPU foi realizado após o final de 4 semanas de cada intervenção. No último grupo, 10 pacientes receberam *Midodrine* 5 mg duas vezes ao dia por 4 semanas

e após, 80 mg de estriol intramuscular foi administrado. Ao final de cada intervenção o PPU é repetido. Uma nova dose de estriol e reintrodução de *Midodrine* por mais 4 semanas foram administradas repetindo o PPU ao final. Após todas as intervenções todas as pacientes submetidas ao procedimento cirúrgico obtiveram sucesso no tratamento com aumento da média de pressão uretral (MPU) em 8,1%. Após a administração de *Midodrine* 1 paciente teve cura da incontinência, 14 tiveram melhora e 5 não mudou os sintomas com aumento de 8,3% da MPU. Após a administração de *Distigmina* 3 pacientes tiveram melhora e 7 não notaram diferença com aumento de MPU de 3,5%. Após a administração de Imipramina 1 paciente obteve cura, 6 pacientes tiveram melhora e 3 não notaram mudança da incontinência com aumento da MPU em 7,9%. Após a administração de estriol 1 paciente obteve cura, 10 tiveram melhora e 9 não responderam ao tratamento com aumento da MPU em 3,5%. Na associação estriol + *midodrine* 4 pacientes tiveram cura, 5 tiveram melhora e 1 não notou diferença com aumento de 0,5% da MPU. Finalmente no grupo que recebeu Imipramina + estriol 4 pacientes obtiveram cura, 2 tiveram melhora e 4 não responderam ao tratamento com aumento da MPU em 0,5%. De acordo com os dados demonstrados o autor conclui que pode ser benéfico a associação entre Imipramina + estriol ou *midodrine* + estriol para pacientes com incontinência urinária de esforço sem defeito de suspensão vesical.

Em 1984, *Gilja et al.*^[15], avaliou o perfil de pressão uretral (PPU) em 30 pacientes com IUE antes e após a administração de 75mg por dia de Imipramina por 4 semanas. Após o tratamento, 21 pacientes (71%) referiram que estavam continentemente enquanto 9 pacientes referiam que não tiveram melhora e o tratamento foi interrompido. De maneira geral o comprimento funcional da uretral aumentou significativamente após o tratamento. Comparando o perfil de pressão uretral das pacientes que referiam estar continentemente com as que não visualizaram diferenças, observou-se que as pacientes que tiveram melhora clínica, o comprimento funcional da uretra não diminuiu com teste de esforço, ao contrário das pacientes que não tiveram melhora clínica. A pressão máxima de fechamento uretral também aumentou em todas as pacientes. A conclusão é de que os dados apresentados são preliminares, porém indicam que drogas simpatomiméticas como o efeito agonista alfa adrenérgico da Imipramina pode ser usada no tratamento de pacientes com IUE.

Finalmente em 1999 *Lin et al.*^[26], avaliou 40 mulheres com IUE. Cada paciente foi submetida a estudo urodinâmico e *Pad-test* antes do tratamento e após 2 semanas do final

do tratamento. Os dados foram obtidos por 20 minutos de *Pad-test*, urofluxometria, estudo miccional e perfil de pressão uretral no esforço. Cada paciente recebeu 25mg de Imipramina três vezes ao dia por três meses. Nenhum paciente foi instruído a realizar exercícios para musculatura pélvica para evitar este fator de confusão. A definição de cura para o tratamento foi considerada *pad-test* com 0g após tratamento. A definição de sucesso de tratamento foi considerada por melhora de 50% no *pad-test* ou cura. Todas as 40 pacientes terminaram o tratamento. Duas pacientes relataram xerostomia com melhora espontânea. 14 pacientes foram consideradas curadas (35%), 10 pacientes tiveram melhora >50% no *pad-test* (25%) e 16 pacientes (40%) tiveram falha no tratamento. No grupo com sucesso no tratamento foi observado aumento significativo do valor de pressão de fechamento uretral ($p=0,001$). *Pad-test*, comprimento funcional da uretra também aumentaram significativamente após o tratamento. Não houve diferença estatística nos dados de média de pressão máxima uretral, capacidade vesical, complacência, fluxo urinário máximo e volume residual pós micção. Em conclusão, o autor cita a eficácia de 60% em pacientes com IUE genuína com melhores resultados observados em pacientes selecionadas com valor alto de pressão de fechamento uretral pré-tratamento.

Apesar dos três estudos encontrados demonstrarem efeitos positivos no uso da imipramina em pacientes com IUE, nenhum deles utilizou modelo de estudo com ferramentas melhores para medir estatisticamente o seu efeito.

5.3. Incontinência urinária mista

Três trabalhos avaliaram o efeito da imipramina em pacientes com incontinência urinária de urgência e esforço. Dois ensaios clínicos não controlados e um ensaio clínico duplo-cego com *cross-over*. Os três trabalhos utilizaram intervenções diferentes para avaliar o efeito.

Em 1987, *Barker et al.*^[21], avaliou 74 pacientes com quadro de incontinência urinária 50 pacientes com sintomas mistos, 18 com sintomas de bexiga hiperativa e 6 com sintomas de perdas aos esforços. Todas as pacientes receberam *Propantheline* 15mg duas ou três vezes ao dia e Imipramina 25mg duas ou três vezes ao dia, porém não há descrição dos critérios para administração de cada dose. Foram consideradas curadas aquelas que não apresentavam mais episódios de incontinência e tiveram redução da frequência e urgência miccional. Foram consideradas como melhora dos sintomas aquelas que mantiveram episódios raros de incontinência ou aquelas que se mantinham continentas, porém ainda

mantinham incômodo com sintomas de urgência miccional. 47 das 74 pacientes (63%) foram curadas ou tiveram melhora dos sintomas. 27 pacientes (37%) apresentaram pouca ou nenhuma melhora com o tratamento. 5 pacientes apresentaram efeitos colaterais e tiveram que mudar a dose ou cessaram a medicação. O tempo de seguimento variou de 3 a 12 meses. Os resultados mais favoráveis foram encontrados em pacientes que tinham exame de urodinâmica normal ou com achados de hiperatividade detrusora.

Em 2001 *Woodman et al.*^[22] descreveu estudo com 22 mulheres com IUU e IUM com avaliação inicial de Questionário de impacto de incontinência (QII), Índice de Angústia Urogenital (IAU), história clínica, exame físico, urofluxometria, PPU, cistometria provocada, análise de urina e urocultura. Após recrutamento foi administrado 25mg de Imipramina duas vezes ao dia por 6 semanas ao qual foram recrutados e aplicados os questionários QII e IAU. 16 pacientes (72,7%) referiam melhora dos sintomas. Foram consideradas melhora clínica quando houve redução de 50% dos episódios de incontinência por semana. 9 (40,9%) pacientes tiveram efeitos colaterais que necessitaram de ajuste de dose da medicação, 3 deles (19,6%) tiveram que cessar o uso. Um dos 16 pacientes que tiveram melhora clínica teve que cessar o uso da medicação. Os efeitos colaterais mais relatados foram sedação, tontura, taquicardia e xerostomia. O uso da Imipramina resultou em redução de 79% dos episódios de incontinência e melhora no índice de qualidade de vida (42,1%-44,1%) o que sustentam o uso da Imipramina na incontinência urinária predominantemente de urgência.

Em 2014, trabalho mais recente encontrado, *Burmann et al.*^[27] avaliou 32 pacientes com quadro de IUU e IUM. Inicialmente realizado questionário de qualidade de vida e de incontinência urinária, separado os grupos por randomização, porém sem descrição do método de randomização. Um dos grupos recebeu tratamento conservador baseado em exercícios perineais e treinamento vesical que consistia em 10 contrações rápidas com 2 segundos de ação e 4 de repouso seguidas de 10 contrações de 4 segundos de ação e 8 de repouso por 3 vezes com 2 minutos de descanso entre as séries, além de micções programadas a cada 2-3 horas. O outro grupo recebeu Imipramina 25mg/dia por 3 meses. Ao final dos 3 meses foi aplicado novamente questionário de qualidade de vida e incontinência urinária além de novo exame urodinâmico. Após os grupos foram trocados em relação ao tratamento por mais 3 meses com nova avaliação dos questionários e nova urodinâmica. Os efeitos colaterais mais observados foram sonolência, taquicardia, náuseas e vômitos e xerostomia. Apenas 6 pacientes suspenderam a medicação por efeitos

colaterais. Ao avaliar o índice de severidade de incontinência após o tratamento inicial, o grupo que iniciou com Imipramina teve um índice 16,8 vezes maior quando comparadas com melhora de 2,1 vezes do grupo que iniciou com tratamento conservador. No questionário de percepção geral de saúde, o grupo que iniciou com Imipramina foi pior do que o grupo conservador. O autor discute que esse fato pode ser explicado talvez pela percepção de sintomas depressivos ao saber que a medicação também possui efeito psiquiátrico. Em relação ao questionário de impacto de incontinência, o grupo que iniciou com Imipramina foi 16,3 vezes melhor do que a avaliação inicial, foi melhor também no grupo conservador, porém com uma diferença muito menor. Durante a avaliação de urodinâmica, foi visualizado muita abstenção no exame. Muito provavelmente devido a grande desconforto para realizar o procedimento. Porém houve significância estatística nos achados de hiperatividade detrusora quando em uso de Imipramina.

Todos os trabalhos que avaliaram o uso da Imipramina em pacientes com IUM observaram melhora dos sintomas. Porém, apenas um trabalho aplicou uma boa metodologia científica e os melhores resultados foram visualizados no efeito da medicação na hiperatividade detrusora e em pacientes com principal componente de urgência.

Através dos estudos encontrados é possível visualizar o efeito anticolinérgico agindo no relaxamento da musculatura lisa do detrusor e assim reduzindo a frequência de hiperatividade detrusora e sintomas de urgência e incontinência de urgência. O único trabalho^[24] cuja metodologia utilizou apenas a Imipramina comparado com placebo de modo randomizado e duplo-cego, resultou em dados positivos ao uso dessa medicação porém não conseguiu demonstrar significância estatística devido a pequeno número de participantes no estudo.

Quando avaliado o efeito alfa-adrenérgico da Imipramina, também foi possível visualizar sua ação no colo vesical ao aumentar a pressão de fechamento uretral e comprimento funcional da uretra. Porém os estudos que demonstraram o efeito benéfico na IUE não utilizaram a ferramenta de randomização, cegamento e comparação com grupo placebo, o que faz com que não consigamos afirmar categoricamente a sua indicação para o uso nestes casos.

Ao analisar os dados, verificamos que é imprescindível a utilização de ferramentas como o estudo urodinâmico para melhor avaliação da origem dos sintomas da incontinência a fim de individualizar cada paciente para um tratamento mais adequado e efetivo.

Podemos ver também que os efeitos colaterais da imipramina baseados em sua ação anticolinérgica estão presentes, porém em menor frequência do que comparado com as medicações clássicas antimuscarínicas.

6 Conclusão

A Imipramina parece ter efeito benéfico na IUE e na IUU e em paciente com principal componente de urgência em sintomas mistos. Porém faltam estudos com maior número de pacientes e com bom desenho metodológico para estabelecer de fato a indicação de uso clínico da Imipramina da IU feminina.

7 Referências Bibliográficas*:

1. Haylen, B.T., et al., *An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction*. Int Urogynecol J, 2010. **21**(1): p. 5-26.
2. Justina, L.B.D., *PREVALÊNCIA DE INCONTINÊNCIA URINÁRIA FEMININA NO BRASIL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA*. Revista Inspirar Movimento & Saude, 2013. **6**(3).
3. Silva, L.d. and M.H.B.d.M. Lopes, *Incontinência urinária em mulheres: razões da não procura por tratamento*. Revista da Escola de Enfermagem da USP, 2009. **43**: p. 72-78.
4. Norton, C., *The effects of urinary incontinence in women*. International rehabilitation medicine, 1982. **4 1**: p. 9-14.
5. Andersson, K.E. and A. Arner, *Urinary bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology*. Physiol Rev, 2004. **84**(3): p. 935-86.
6. DeLancey, J.O., *Structural support of the urethra as it relates to stress urinary incontinence: the hammock hypothesis*. Am J Obstet Gynecol, 1994. **170**(6): p. 1713-20; discussion 1720-3.
7. Sampsel, C.M. and J.O. DeLancey, *Anatomy of female continence*. J Wound Ostomy Continence Nurs, 1998. **25**(2): p. 63-70, 72-4.
8. Gray, M., *Stress Urinary Incontinence in Women*. Journal of the American Academy of Nurse Practitioners, 2004. **16**(5): p. 188-197.
9. Leron, E., et al., *Overactive Bladder Syndrome: Evaluation and Management*. Curr Urol, 2018. **11**(3): p. 117-125.
10. H.P Rang, J.M.R., R. J. Flower e G. Henderson, *RANG & DALE'S PHARMACOLOGY EIGHTH EDITION*, in *RANG & DALE'S PHARMACOLOGY EIGHTH EDITION*, E.E. Ltda., Editor. 2016. p. 1345-1350.
11. Moreno, R.A., D.H. Moreno, and M.B.d.M. Soares, *Psicofarmacologia de antidepressivos*. Brazilian Journal of Psychiatry, 1999. **21**: p. 24-40.
12. Jain, S. and G.C. Bhatt, *Advances in the management of primary monosymptomatic nocturnal enuresis in children*. Paediatr Int Child Health, 2016. **36**(1): p. 7-14.
13. Hunsballe, J.M. and J.C. Djurhuus, *Clinical options for imipramine in the management of urinary incontinence*. Urol Res, 2001. **29**(2): p. 118-25.
14. Castleden, C.M., et al., *Imipramine--a possible alternative to current therapy for urinary incontinence in the elderly*. J Urol, 1981. **125**(3): p. 318-20.
15. Gilja, I., et al., *Conservative treatment of female stress incontinence with imipramine*. J Urol, 1984. **132**(5): p. 909-11.
16. Lin, H.H., et al., *Comparison of treatment outcomes for imipramine for female genuine stress incontinence*. Br J Obstet Gynaecol, 1999. **106**(10): p. 1089-92.
17. Rosier, P., et al., *International Continence Society Good Urodynamic Practices and Terms 2016: Urodynamics, uroflowmetry, cystometry, and pressure-flow study*. Neurourol Urodyn, 2017. **36**(5): p. 1243-1260.
18. Jadad, A.A.R., et al., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?* Controlled clinical trials, 1996. **17 1**: p. 1-12.
19. Cardozo, L.D. and S.L. Stanton, *An objective comparison of the effects of parenterally administered drugs in patients suffering from detrusor instability*. J Urol, 1979. **122**(1): p. 58-9.
20. Clarke, B., *Anticholinergic medication for the unstable bladder: prospective trials of imipramine/propantheline versus penthienate and oxybutynin versus penthienate*. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 1996. **7**(4): p. 191-5.
21. Barker, G. and P.P. Glenning, *Treatment of the unstable bladder with propantheline and imipramine*. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 1987. **27**(2): p. 152-4.

22. Woodman, P.J., C.A. Misko, and J.R. Fischer, *The use of short-form quality of life questionnaires to measure the impact of imipramine on women with urge incontinence*. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 2001. **12**(5): p. 312-5; discussion 315-6.
23. Diokno, A.C., et al., *Comparison of action of imipramine (tofranil) and propantheline (probanthine) on detrusor contraction*. *J Urol*, 1972. **107**(1): p. 42-3.
24. Castleden, C.M., H.M. Duffin, and R.S. Gulati, *Double-blind study of imipramine and placebo for incontinence due to bladder instability*. *Age Ageing*, 1986. **15**(5): p. 299-303.
25. Kiesswetter, H., F. Hennrich, and M. Englisch, *Clinical and urodynamic assessment of pharmacologic therapy of stress incontinence*. *Urol Int*, 1983. **38**(1): p. 58-63.
26. Lin, H.-H., et al., *Comparison of treatment outcomes of imipramine for female genuine stress incontinence*. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 1999. **106**(10): p. 1089-1092.
27. R, B., *Imipramine versus conservative treatment in women with Overactive Bladder Syndrome*. 2014.
28. Jadad, A.R., et al., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?* *Control Clin Trials*, 1996. **17**(1): p. 1-12.

8 Figuras

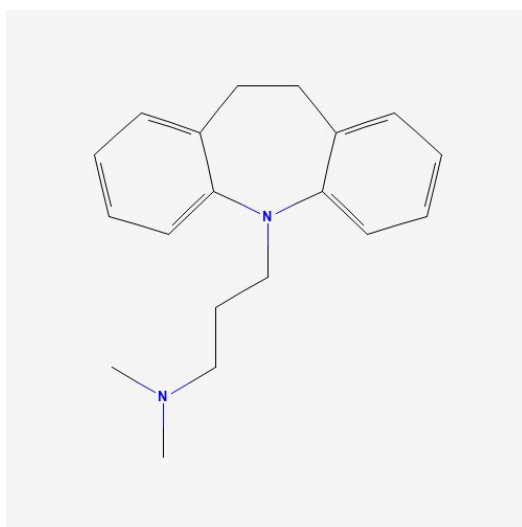


Figura 1: Estrutura química da Imipramina

National Center for Biotechnology Information (2022). PubChem Compound Summary for CID 3696, Imipramine.
Retrieved January 15, 2022 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Imipramine>.

9 Tabelas

Tabela 1 – Incontinência urinária de urgência:

Autores	Ano	n	Sintoma avaliado	Intervenção	Doses	Grupo controle	Resultados	Escala	Justad	Recomendação
Diokno, A. C., et al.	1972	11	Redução de contrações involuntárias e redução de enurese e outros sintomas urinários (polaciúria).	Imipramina IM x Propantheline IV	Imipramine 25 a 75 mg x 60 mg Propantheline Após, Imipramine 25 mg 3 ou 4x dia por 7 dias + 15mg propantheline 4x dia por 7 dias.	Não descreve	Não houve melhora com o uso de imipramina IM ou Oral.	1		Enurese funcional pode ser aliviada com imipramina, porém não apresenta melhora nos outros sintomas.
Cardozo, L. D. et al.	1979	15	Volume do primeiro desejo miccional / Pressão de enchimento vesical / Contrações do detrusor / Perda urinária	Flavoxato hidrocloreto x Emepromium bromide x Imipramine hidrocloreto 1,0 a IM 30 minutos antes da VUCG	200mg FH IV / 50mg EB IM / 50mg IH	Não descreve	Não houve diferença no traçado da videouretrrocistografia com uso de imipramina	2		Dose única IM de imipramina não resultou em mudança no traçado da videouretrrocistografia.
Castleden, C. M., et al.	1986	34	Questionário domiciliar de incontinência.	Imipramine + treinamento vesical para todos os grupos.	25mg/dia/sem 50mg/dia com aumento de 1 cp por mês	Placebo + treinamento vesical.	Imipramina melhorou a incontinência mais rápido que o grupo placebo, porém não houve significância estatística.	4		Estudos com n maior seria necessário para avaliar estatisticamente o efeito da imipramina.
Clarke, B. et al.	1996	120	Frequência, noctúria, urgência, IU, IE, esvaziamento incompleto, volume da contração do detrusor, magnitude da contração, contração provocada, capacidade cistométrica máxima.	Imipramina / Propantheline x Oxibutinina x Penthienate Bromide	Grupo 1 - 15mg PRO 3x/dia + IM? 10mg/4sem + 20mg/5sem - após WO PB 5mg 3x/dia Grupo 2 - OXl + PB 5mg 3x/dia	Não descreve	Todas as drogas melhoraram os sintomas subjetivamente e objetivamente, porém PB foi melhor do que as outras drogas.	3		Mais estudos são necessários para encontrar drogas com menos efeitos colaterais.

Tabela 2: Incontinência urinária de esforço:

Autores	Ano	n	Sintoma avaliado	Intervenção	Doses	Grupo controle	Resultados	Escala Jidad	Recomendação
H. Kiazvetter et al.	1983	30	Pressão de abertura uretral	10 mulheres pós sling - Controle - 10 pacientes midodrine 5mg / 4 sem + distigmina 5mg/4sem 10 pcts imipramina 25mg 12/12h / 4sem + estriol 80mg im + astriol 30mg im+imipramine 75mg/4sem 10 pcts midodrine 5mg / 4 sem + estriol 80mg im + astriol 80mg im+midodrine 5mg/4sem		10 mulheres pós sling.	Houver melhora quando em tratamento adjuvante. Porém não houve melhora com o tratamento em dose única.	1	Recomendam o uso de imipramina + estriol ou estriol + midodrine em pacientes que não tem defeito de suspensão.
Lin H-H et al.	1999	40	Fadiga / Pressão máxima uretral / pressão de fechamento da uretra / complacência vesical na urgência / Fluxo urinário médio / Fluxo máximo / resíduo pós miccional.	imipramine	25 mg 3x/dia	Não houve	Aumento do comprimento funcional da uretra e pressão de fechamento da uretra sem significancia estatística.	1	imipramine é efetiva no tratamento da incontinência urinária de esforço em 60% dos casos.
Gilja I et al.	1984	30	Percepção subjetiva da melhora e Pressão de fechamento da uretra	imipramine	75mg/dia	Não houve	Imipramina melhorou em 71% dos casos	1	Imipramina pode ser uma alternativa para o tratamento da incontinência urinária de esforço.

Tabela 3: Incontinência Urinária Mista

Autores		Ano		Sintoma avaliado		Intervenção		Doses		Grupo controle		Resultados		Escala Jadad		Recomendação	
Woodman, P. J. et al.	2001	25		Melhora em questionário de qualidade de vida, Questionário de impacto da incontinência e índice de sofrimento urogenital.	Imipramina			25mg 2x/dia / 6 semanas		Não descreve		Melhora ou cura de 72,7%	1			O autor é favorável ao uso de imipramina para o controle da incontinência urinária de urgência.	
Barber, G., et al.	1987	74		Continência ou menor da frequência ou urgência miccional	Propranolol + Imipramina			15mg + 25mg 2 ou 3x/dia		Não descreve		63% houve cura ou melhora dos sintomas	1			Imipramina e propranolol são eficazes no controle da hiperatividade detrusora.	
Burmarr, F. et al	2014	38		Melhora clínica com aplicação de questionário de qualidade de vida e de incontinência.	Imipramina e exercícios perineais e treinamento vesical			Imipramina: 25mg/dia		Não descreve		Houve melhora no questionário de qualidade de vida e de incontinência.	3			Exercícios perineais devem ser utilizados antes de qualquer medicação. Mais estudos com melhores desenhos metodológicos devem ser realizados.	

Tabela 4: Escala de Jadad^[28]

Jadad Scale	Score according to the answer
Possible answers: Yes (Y); No (N)	
Was the study described as randomized?	Y +1
Was the method of randomization appropriate?	Y +1 / N -1
Was the study described as double-blind?	Y +1
Was the method of blinding appropriate?	Y +1 / N -1
Was there a description of withdrawals and dropouts?	Y +1