



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA

EUGÊNIO SOARES LUSTOSA

**GEL DE CELULOSE BACTERIANA COMO AGENTE DE VOLUME PARA O
TRATAMENTO DA INCONTINÊNCIA URINÁRIA DE ESFORÇO EM MULHERES:
um estudo piloto**

Recife

2022

EUGÊNIO SOARES LUSTOSA

**GEL DE CELULOSE BACTERIANA COMO AGENTE DE VOLUME PARA O
TRATAMENTO DA INCONTINÊNCIA URINÁRIA DE ESFORÇO EM MULHERES:
um estudo piloto**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de doutor em Cirurgia.

Área de concentração: Cirurgia Clínica e Experimental.

Orientador: Prof. Dr. Salvador Vilar Correia Lima

Professor Titular do Departamento de Cirurgia do CCM da UFPE

Recife

2022

.Catalogação de Publicação na Fonte. UFPE - Biblioteca Central

Lustosa, Eugenio Soares.

Gel de celulose bacteriana como agente de volume para o tratamento da incontinência urinária de esforço em mulheres: um estudo piloto / Eugenio Soares Lustosa. - Recife, 2022. 67f.: il.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências Médicas, Programa de Pós-Graduação em Cirurgia, 2022. Orientação: Salvador Vilar Correia Lima. Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Gel de polissacarídeo; 2. Injetável; 3. Biopolímero. I. Lima, Salvador Vilar Correia. II. Título.

UFPE-Biblioteca Central

EUGÊNIO SOARES LUSTOSA

**GEL DE CELULOSE BACTERIANA COMO AGENTE DE VOLUME PARA O
TRATAMENTO DA INCONTINÊNCIA URINÁRIA DE ESFORÇO EM MULHERES:
um estudo piloto**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de doutor em Cirurgia.

Aprovada em: 28 / 01 / 2022

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Salvador Vilar Correia Lima (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Esdras Marques Lins (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Geraldo de Aguiar Cavalcanti (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Fábio de Oliveira Vilar (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco

Dra. Fernanda Camila Ferreira da Silva Calisto (Examinadora Externo)
Faculdade Pernambucana de Saúde

Dedico esta tese:

À minha esposa **Candice**,
por suportar esse período com
compreensão, incentivo e apoio;

Aos meus filhos **Pedro e Tiago**,
pelos momentos em que não pude
dedicar-lhes a atenção necessária;

Aos meus pais
Geraldo (*in memoriam*) e Maria Aldy,
responsáveis pela minha
formação profissional;

Aos demais **familiares e amigos**.

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Salvador Vilar Correia Lima**, referência em ensino e pesquisa, pela orientação da tese;

Ao **Prof. Dr. Geraldo de Aguiar Cavalcanti**, pelas orientações durante o planejamento e execução do projeto;

À colega **Fernanda Calisto**, pelo apoio na elaboração da tese e ensinamentos acadêmicos;

Ao colega **Bruno da Silva**, pela dedicação na coleta dos dados;

Ao **corpo clínico, professores e residentes** do Serviço de Urologia do Hospital das Clínicas da UFPE, pela compreensão e apoio profissional;

Aos **pacientes** que participaram do estudo, pela confiança e nobreza em contribuir com a pesquisa.

“A ciência nunca resolve um problema sem criar pelo menos outros dez.”

George Bernard Shaw

RESUMO

Objetivo: Avaliar o desempenho do gel polissacarídeo bacteriano utilizado como agente de volume aplicado em pacientes do sexo feminino com diagnóstico de incontinência urinária de esforço. **Métodos:** No período de março de 2017 a março de 2019, pacientes que deram entrada no ambulatório de urologia com incontinência urinária de esforço (IUE) sem tratamento prévio. Pacientes do sexo feminino foram selecionados e submetidos a procedimento de agente de volume. A avaliação foi realizada no momento da inscrição e 6 meses após o tratamento. O desfecho primário foi a qualidade de vida (QV) usando o questionário ICIQ-SF. O volume de perda urinária pelo PAD-TEST de 1 HORA foi o segundo resultado. **Resultados:** Quinze mulheres (com idade média de 53 anos) foram submetidas à aplicação de gel de celulose bacteriana e posteriormente avaliadas. Apenas duas pacientes apresentavam incontinência inalterada. O estudo considerou como desfecho primário a melhora ou desaparecimento dos sintomas após seis meses de intervenção. O questionário de Qualidade de Vida (QV) pós-intervenção indicou que todos esses pacientes relataram melhor qualidade de vida (62,5%). Por meio do PAD-test foi possível observar uma diminuição da perda urinária de 85% comparando os resultados pré e pós-intervenção (BCA - Bacterial Cellulose Application) com p-valor igual a 0,000009. **Conclusões:** O uso de agentes espessantes naturais como o gel polissacarídeo bacteriano tem se mostrado uma alternativa promissora para o tratamento da incontinência urinária de esforço em pacientes do sexo feminino.

Palavras-chave: Gel de polissacarídeo. Injetável. Mulheres com incontinência urinária de esforço. Biopolímero.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the performance of the bacterial polysaccharide gel used as bulking agent applied in female patients diagnosed with stress urinary incontinence. **Methods:** From March 2017 to March 2019, patients who were admitted to the urologic outpatient clinic with stress urinary incontinence (SUI) without previous treatments. Female patients were selected and underwent bulking agent procedure. The evaluation was performed at the time of enrollment and 6 months after treatment. The primary outcome was quality of life (QOL) using the ICIQ-SF Questionnaire. The amount of urine leakage measured by the 1-HOUR PAD-TEST was the second outcome. **Results:** Fifteen women (with an average age of 53 years) were submitted to the application of bacterial cellulose gel and she was analyzed. Only two patients presented unchanged incontinence. The study considered as primary outcome the improvement or disappearance of symptoms after six months of intervention. Post-intervention Quality of Life (QOL) questionnaire indicated that all of these patients related a better quality of life (62.5 %). Through the PAD-test it was possible to observe a decrease in urinary leak of 85% comparing the results pre and post-intervention (BCA - Bacterial Cellulose Application) with p-value equal to 0,000009. **Conclusions:** The use of natural bulking agent such as bacterial polysaccharide gel has shown to be a promising alternative for treatment of stress urinary incontinence in female patients.

Keywords: Polysaccharide gel. Injectable. Women stress urinary incontinence. Biopolymer.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Gel de polissacarídeo	33
–		
Figura 2	As fases da aplicação do agente de volume	42
–		
Figura 3	PAD-Test – perda urinária antes e após intervenção	43
–		

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Características base	41
Tabela 2 –	Dados Urodinâmicos Pré-Intervenção	41
Tabela 3 –	Avaliação do teste ICIQ-SF	43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

GCB	Gel de celulose bacteriana
BPCA	Biopolímero de cana-de-açúcar
CONEP	Comitê Nacional de Ética em Pesquisa
DEI	Deficiência esfinteriana intrínseca
HC-UFPE	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco
ICIQ-SF	Consulta internacional sobre incontinência em sua forma abreviada
ICS	<i>International Continence Society</i>
ITU	Infecção do trato urinário
IU	Incontinência urinária
IUE	Incontinência urinária de esforço
IUM	Incontinência urinária mista
Pabd	Pressão abdominal
PAHG	Hidrogel de poliacrilamida
Pdet	Pressão detrusora
PDMS	Elastômero de polidimetilsiloxano
Pves	Pressão vesical
QV	Qualidade de vida
UD	Estudo urodinâmico
UU	Incontinência urinária de urgência

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	APRESENTAÇÃO DO PROBLEMA	14
1.2	JUSTIFICATIVA	15
1.3	OBJETIVOS	15
1.3.1	Objetivo primário	15
1.3.2	Objetivo secundário	16
2	LITERATURA	17
2.1	INCONTINÊNCIA URINÁRIA	17
2.1.1	Definição	17
2.1.2	Epidemiologia da incontinência urinária em Mulheres	18
2.1.3	Fisiopatologia da incontinência urinaria de esforço	20
2.1.4	Deficiência esfinteriana intrínseca	21
2.1.5	Fatores de risco para incontinência urinária em mulheres	23
2.1.6	Custos sociais da incontinência urinária	24
2.1.7	Avaliação diagnóstica	25
2.1.8	Questionários e instrumentos de qualidade de vida	26
2.1.9	Pad Test	26
2.1.10	Urodinâmica	27
2.1.11	Visão geral do tratamento da incontinência	28
2.2	AGENTE DE VOLUMES	28
2.3	GEL DE POLISSACARÍDEO E SUAS APLICABILIDADES CLÍNICAS	32
3	MÉTODOS	36
3.1	LOCAL DO ESTUDO	36
3.2	TIPO DE ESTUDO	36
3.3	SELEÇÃO	36
3.3.1	Critérios de inclusão	16
3.3.2	Critérios de exclusão	36
3.4	CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA	36
3.5	PROCEDIMENTOS	38
3.5.1	Procedimentos técnicos	38

3.5.2	Procedimentos analíticos	38
3.5.2.1	Questionário ICQ-SF	38
3.5.2.2	Pad-test	39
3.5.3	Procedimentos éticos	39
3.5.3.1	Aprovação pelo Comitê de Ética do CCS	39
3.5.3.2	Proteção dos indivíduos envolvidos no estudo	39
3.5.3.3	Benefícios para os indivíduos e sociedade	40
3.5.3.4	Benefícios para a ciência	40
4	RESULTADOS	41
5	DISCUSSÃO	44
6	CONCLUSÃO	47
	REFERÊNCIAS	48
	APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	56
	APÊNDICE B – FICHA DE AVALIAÇÃO DO PACIENTE	59
	ANEXO A – PARECER CONSUBSTACIADO	60
	ANEXO B – QUESTIONÁRIO ICQS	66
	ANEXO C – TESTE DO ABSORVENTE (<i>Pad Test</i>)	67

1 INTRODUÇÃO♦

1.1 APRESENTAÇÃO DO PROBLEMA

A incontinência urinária (IU) feminina é definida pela Sociedade Internacional de Continência (SIC) como qualquer perda involuntária de urina. Em geral esta perda é uma condição que provoca um grande impacto na qualidade de vida das pacientes, sendo os episódios de incontinência causadores de disfunção sexual, constrangimento social e baixo desempenho profissional. Além de tudo, as pacientes comumente relatam preocupação e vergonha com o odor de urina, dificuldade durante o intercurso sexual, além de alterações do sono⁽¹⁾.

A prevalência da incontinência urinária varia de acordo com o sexo e idade. Com o aumento progressivo da expectativa de vida da população, o número de mulheres na meia idade tende a aumentar cada vez mais, sobretudo quando a IU torna-se mais prevalente. Desta forma, haverá um número crescente de casos e muito deles necessitarão de intervenção invasivas para o seu tratamento.

O tratamento da incontinência urinária de esforço historicamente tem sido cirúrgico, no entanto, apesar do comprometimento da qualidade de vida pelas perdas urinárias, algumas mulheres são relutantes à correção cirúrgica pelos riscos operatórios e outras têm contra-indicações anestésico-cirúrgicas⁽²⁾.

Para esses casos, foram desenvolvidos agentes de expansão uretral que são uma alternativa mas que ainda apresentam taxas de sucesso clínico variáveis. Muitos desses produtos foram desenvolvidos nas últimas décadas e a maioria deles teve eficácia limitada ou teve complicações com a aplicação como dor local e até mesmo tromboembolismo, levando à morte da paciente⁽³⁾.

Por esse motivo, um agente de volume injetável deve ser biocompatível, não imunogênico e causar fibrose mínima no local da injeção. Vários agentes de volume injetáveis com composição química sintética ou natural foram desenvolvidos. No entanto, agentes de volume injetáveis, como o tetrafluoroetileno (Teflon®), foram descontinuados devido ao alto risco de reabsorção de partículas e migração para áreas sensíveis do corpo. O estudo e desenvolvimento de agentes naturais de volume que apresentam fatores de imunogenicidade positivos, como

ácido hialurônico, dextranômero (Deflux[®]) e derivados de colágeno bovino (Contigen[®]) tornaram-se referências no mercado^(3,4) .

O gel de celulose bacteriana (GCB) é composto por biopolímeros produzido a partir do melaço da cana-de-açúcar e tem se mostrado atóxico, biocompatível e de baixo custo. Este produto tem sido usado com sucesso em várias áreas cirúrgicas nos últimos anos^(5,6). Por sua estrutura natural, fácil disponibilidade e livre de toxicidade, vem chamando atenção no tratamento da incontinência urinária de esforço.

1.2 JUSTIFICATIVA

Os estudos anteriormente realizados com o uso de Biopolímero de cana-de-açúcar (BPCA) estimularam o desenvolvimento deste manuscrito. O GCB foi usado em 2012, como um implante em olhos eviscerados de coelhos e demonstrou que o BC era biocompatível e era devidamente integrado aos tecidos circundantes. Em 2015, Lima e colaboradores avaliaram a biocompatibilidade do gel de celulose bacteriana como agente de volume em bexiga de coelho. O estudo também demonstrou a integração fisiológica da aplicação do GCB no tecido do hospedeiro e a resistência ao processo de biodegradação. Os resultados obtidos indicam que o GCB pode ser uma opção na terapia injetável da incontinência urinária de esforço. O uso do GCB é proposto por meio de um implante endoscópico diretamente abaixo do colo vesical que produz um efeito de preenchimento por expansão e composição dos tecidos do óstio adjacentes^(7,8). Assim sendo, o presente estudo avaliou o uso do GCB no tratamento da incontinência urinária de esforço em mulheres com diagnóstico de IUE.

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 Objetivo primário

Avaliar o desempenho do gel polissacarídeo bacteriano utilizado como agente de volume aplicado em pacientes do sexo feminino com diagnóstico de incontinência urinária de esforço

1.3.2 Objetivo secundário



Realizar acompanhamento e avaliação clínica em todas as etapas do protocolo de pesquisa e monitorar, por meio de questionário em ICQ-SF e Pad-test, os resultados do tratamento com gel de polissacarídeo.

2 LITERATURA

2.1 INCONTINÊNCIA URINÁRIA

2.1.1 Definição

A Sociedade Internacional de Incontinência (SIC) classifica uma variedade de diferentes tipos de IU que incluem incontinência urinária de esforço (IUE), incontinência urinária de urgência (IUU), incontinência urinária mista (IUM), enurese noturna e incontinência postural, contínua, insensível e coital⁽⁹⁾.

A IU é a queixa sintomática da perda involuntária de urina. Para a avaliação da IU é essencial estabelecer os fatores causais, a gravidade, o impacto na qualidade de vida (QV), a duração e a frequência com que ocorre a incontinência. Questionários validados, diários miccionais, exame físico e testes urodinâmicos podem ser úteis para avaliar os sintomas da IU e distinguir o tipo de incontinência presente. Nenhuma dessas ferramentas por si só é capaz de responder a todas essas questões essenciais em relação à IU e seu uso combinado costuma ser útil no desenvolvimento de estratégias de tratamento.

A incontinência urinária de esforço é a queixa de perda involuntária de urina com esforço físico ou outras atividades que causam um aumento na pressão intra-abdominal como espirros ou tosse. Pode ser testemunhado no exame como perda involuntária pela uretra relacionada com o esforço. Este teste provocativo é frequentemente realizado durante um exercício supino de teste de stress. A incontinência urodinâmica de estresse refere-se ao achado de vazamento involuntário de urina durante a cistometria associada a um aumento da pressão intra-abdominal na ausência de uma contração detrusora.

Incontinência urinária de urgência é a queixa de urina involuntária perda associada ao desejo miccional imperioso. Pode, ocasionalmente, ser notado no exame físico como a observação de perda involuntário relacionada à sensação de um desejo repentino e irresistível de urinar que é de difícil controle. Considera-se que a incontinência de urgência pode ser diagnosticada urodinamicamente com achado de perdas associadas a urgência súbita durante o enchimento da bexiga, não associada ao aumento na medição da pressão abdominal.

Incontinência urinária mista é a queixa de perda involuntária de urina associada à urgência e também associada ao esforço físico, espirro ou tosse ou outra atividade que causa um aumento na pressão intra-abdominal. Sintomas mistos podem ser predominantes de urgência, predominante de estresse ou iguais.

IU postural é a queixa de perda involuntária de urina associado a uma mudança na posição (normalmente de sentar/deitar para ortostática). A enurese noturna é a queixa de perda involuntária de urina ocorrendo durante o sono e deve ser diferenciado da incontinência de urgência, que pode ocorrer durante a noite após ser acordado para urinar, mas tendo tempo insuficiente para chegar ao banheiro para urinar.

IU contínua é a queixa de perda contínua de urina, de dia ou de noite, geralmente observada com fístula do trato urinário inferior envolvendo a vagina (ou seja, vesicovaginal e fístulas ureterovaginais). IU insensível é a queixa de perda de urina quando a paciente não sabe como ou exatamente quando ocorreu a perda de urina. Incontinência Coital é a queixa de perda involuntária de urina com relação sexual. Pode ocorrer com a penetração inicial, intromissão e/ou durante orgasmo.⁽⁹⁾.

2.1.2 Epidemiologia da incontinência urinária em Mulheres

Estudos epidemiológicos sobre o tema da IU devem ser cuidadosamente examinados para poder determinar sua relevância. Vários fatores devem ser considerados ao avaliar esses tipos de dados. Entre os fatores mais importantes desses está a definição de IU. Na verdade, alterar a definição resultará em estimativas amplamente divergentes de prevalência de doenças. Em uma condição que muitas vezes não depende de um diagnóstico patológico e em que o diagnóstico pode frequentemente ser feito, apropriadamente, apenas pela história, as estimativas variam amplamente. A importância de definir claramente a população de pacientes e o instrumento de pesquisa é de fundamental importância para obter informações sobre prevalência mais precisas⁽¹⁰⁾.

Os questionários para avaliar a incontinência diferem muito em especificidade, comprimento e complexidade o que muitas vezes resulta em estimativas muito diferentes de prevalência. Questionários usados para caracterizar a incontinência tentam diferenciar o tipo de incontinência presente, identificar a frequência com que IU ocorre e avalia a gravidade da condição conforme incômodo

ou impacto na QV. O prazo questionado no instrumento de pesquisa deve ser determinado o que afetará grandemente as taxas de prevalência. Assim, por exemplo, perguntar a uma mulher se ela perdeu urina no ano anterior resultará em resultados muito diferentes do que se o prazo fosse mais curto. Além disso, um questionário que pergunta sobre o incômodo associado à perda urinária para definir IU irá produzir resultados variados de um questionário que apenas avalia a presença da condição. Em uma condição não mórbida, como a IU, o impacto de a condição na QV parece ser primordial⁽¹⁰⁾.

Da mesma forma, estudos que contam com a demonstração física da IU, seja no exame ou durante a urodinâmica, são susceptíveis de relatar resultados muito diferentes em relação prevalência da doença do que aquelas baseadas apenas em questionários. Uma avaliação de prevalência de IU deve incluir uma análise cuidadosa da definição de incontinência usada. As populações de pacientes também podem apresentar diferentes aspectos na avaliação epidemiológica da IU. Examinando um grupo de mulheres jovens nulíparas, por exemplo, vai render resultados diferentes do que examinar octogenários que vivem em asilos. Os estudos que examinam as taxas de incidência e remissão da IU podem ser ainda mais vulneráveis a má interpretação dada a alta prevalência desta condição em comparação com a taxa de incidência relativamente baixa⁽¹¹⁾.

Tempo entre consultas sobre incontinência, idade da população estudada, duração de tempo que a paciente é questionada sobre a última vez que ela apresentou perda urinária e a natureza das perguntas feitas muitas vezes diferem consideravelmente entre os estudos. Todas essas questões devem ser consideradas quando avaliar as taxas de incidência relatadas⁽¹¹⁾.

No geral, em mulheres de meia-idade (40 a 60 anos), a incidência anual de IU parecem variar de 1% a 10%, aproximadamente, 3% para cada categoria de IU a cada ano. Um estudo extenso acompanhando mulheres de 40 anos por 10 anos mostrou que 40% desenvolveram incontinência durante este período⁽¹²⁾. Como seria de se esperar, incontinência urinária de estresse é mais comumente relatada entre na população mais jovens que relatam novos sintomas (responsável por 50% dos casos novos). Curiosamente, a incidência de IUE, mas não UUI ou IU severa aumentaram com a presença da menopausa nas idades de 48 a 54⁽¹³⁾. Mulheres de meia-idade ou mais velhas, caucasianas, em comparação com afro-americanos, parecem mais propensos a desenvolver IU quando seguido por mais de cinco anos.

Mulheres brancas com IMC mais alto em linha de base e aquelas com ganho de peso durante o período de acompanhamento pareciam estar em maior risco⁽¹⁴⁾.

2.1.3 Fisiopatologia da incontinência urinaria de esforço

Teorias originais justificavam que a fisiopatologia da IU em mulheres era baseada na mobilidade da uretra proximal e do colo vesical e as implicações da mobilização de uma localização intra-abdominal decorrentes de um prolapso pélvico anterior. Com isto, acreditava-se que à medida que a uretra se tornava hipermóvel as forças intraperitoneais não conseguiam mais comprimir a parede da uretra e resultava em incontinência. A teoria de transmissão de pressão foi a base de várias cirurgias como a colposuspensão Marshall-Marchetti-Krantz e Burch projetadas para restaurar a uretra à sua localização anatômica normal⁽¹⁵⁾.

Gradualmente, a compreensão dos mecanismos de suporte uretral e os fatores causais para IUE evoluíram. Ficou claro que o suporte uretral emanava do fáscia endopélvica reforçada por um suporte anterior que é ligamento pubouretral e um suporte posterior que era a parede vaginal evitando a mobilidade uretral. Os defensores da teoria atual acham melhor explicar a incontinência como resultado da hiper mobilidade uretral como a “hipótese da rede” com base no trabalho de John DeLancey. Esta teoria sugere que o suporte fascial/ligamentar e musculofascial posterior da uretra e da parede vaginal anterior se estende lateralmente a partir da vagina para o elevador do ânus e o arcus tendineus contribuindo para a manutenção da continência observada em momentos de aumento da pressão intra-abdominal⁽¹⁶⁾.

Compressão da uretra contra este apoio posterior evita a perda urinária com as manobras de estresse. A perda de apoio deste suporte musculofascial leva a incontinência devido à incapacidade de compressão da uretra, especialmente se combinado com um suporte anterior intacto o que cria um efeito de cisalhamento e perda de forças esfínterianas compressivas⁽¹⁷⁾. Portanto, esta teoria sugere que reposicionar a uretra, antes considerada essencial, não é necessariamente essencial para restaurar a continência em mulheres com IUE.

O elemento essencial para restaurar a continência está na restauração da camada de suporte para a uretra posterior e, portanto, permitir que a uretra seja compactada adequadamente⁽¹⁸⁾.

Petros e Ulmsten (1990) propuseram uma explicação adicional para IUE e IUU. A "teoria integral" aponta o local de continência máxima no meio da uretra nos ligamentos pubouretrais. Durante a fase armazenamento vesical, forças anteriores do músculo pubococcígeo puxam a vagina contra o ligamento pubouretral para fechar a uretra. Além disso, as forças retrógradas esticam a vagina e o colo da bexiga em um plano ao redor do ligamento pubouretral permitindo o fechamento proximal da uretra⁽¹⁹⁾. Os autores afirmam que a enfraquecimento dessas forças secundárias a danos no tecido conjuntivo leva à perda urinária com o estresse e as forças musculares distendendo a membrana vaginal contra os ligamentos ativando os receptores de estiramento prematuramente⁽²⁰⁾.

Acredita-se que este último evento contribua para a urgência urinária e IUU. Os conceitos dos procedimentos de *sling* livres de tensão na uretral média para tratar IUE sintomática foi amplamente baseado no tratamento das deficiências anatômicas propostas por Petros e Ulmsten (1990) em sua discussão da teoria integral⁽²¹⁾.

2.1.4 Deficiência esfinteriana intrínseca

Apesar do avanço na compreensão da anatomia uretral, função e suporte ficou claro que, mesmo com amplo relaxamento pélvico e uretral, algumas mulheres com hiper mobilidade uretral eram completamente continentes. Mais importante, algumas mulheres sem hiper mobilidade tinham IUE grave, particularmente aquelas com uretra cicatrizadas ou certos tipos de doenças neurológicas. O conceito de deficiência esfinteriana intrínseca (DEI) foi introduzido na literatura urológica por McGuire e Lytton (1978) em sua descrição inicial do uso de *slings* fasciais autólogos para pacientes com IUE resultante da falha de função uretral, geralmente secundária a cirurgias uretrais anteriores. Os autores em um artigo marcante, notaram melhorias significativas na maioria dos pacientes com disfunção uretral grave diagnosticada urodinamicamente e tratadas com *sling* pubovaginal, sem obstrução aparente na avaliação inicial⁽²²⁾.

Blaivas e Olsson (1988) caracterizaram ainda mais DEI mais tarde como IU tipo III para distingui-la de formas de incontinência envolvendo mobilidade uretral. Deficiência esfinteriana intrínseca implica em uma atividade esfinteriana disfuncional, seja por causa de um problema neural ou estrutural. Pacientes com

deficiência esfinteriana intrínseca são classicamente descritos como tendo uma uretra fixa com pouca função de fechamento intrínseca. Este achado pode se decorrente de cirurgias anteriores sendo tipicamente iatrogênica de alguma maneira. Formas mais sutis de DEI que normalmente coexistem com a descoberta de hiper mobilidade uretral são mais comumente encontradas e são provavelmente responsáveis pela maioria das formas de IUE. DEI nesta configuração pode ser secundário a lesão isquêmica (parto ou outro trauma) ou outras formas de dano progressivo ao nervo podendo⁽²³⁾.

DEI foi historicamente identificado urodinamicamente usando o conceito de Pressão de perda urinária durante manobra de Valsalva (Valsalva Leak-point pressure - VLPP)⁽²⁴⁾. Teste VLPP descreve a pressão abdominal necessária para causar incontinência uretral e a sua medição não pode ser feita na presença de uma contração detrusora ou em alterações da complacência vesical. Um VLPP baixo (menos de 60 cm H₂O) é associado com DEI e isso tem sido usado para direcionar tratamentos específicos para DEI com agentes de volume ou *sling* pubovaginal.

Ambos os tratamentos podem tratar a anormalidade esfinterianas e, portanto, são consideradas as seleções de tratamento mais adequadas para pacientes sem hiper mobilidade. A atual compreensão é que a maioria das formas de IUE provavelmente envolvem algum grau de DEI mesmo se houver hiper mobilidade uretral. Este fato fundamenta a descoberta de que, mesmo entre os pacientes com hiper mobilidade, tratamentos com *slings* uretrais e agentes de volume parecem ter eficácia razoável^(25,26).

2.1.5 Fatores de risco para incontinência urinária em mulheres

Vários são os fatores de risco para IU em mulheres, as principais causas são citadas abaixo:

Idade	o envelhecimento é o fator de risco não modificável mais forte para o desenvolvimento de IU em mulheres. O avanço da idade está claramente associado a uma maior probabilidade de incontinência e uma mudança de IUE para, mais comumente, IUM ou UUI nos últimos anos.
Instituições de longa permanência/ prejuízo nas atividades da vida diária	distinto do envelhecimento, manter residência em uma instituição de longa permanência é um fator de risco independente para IU. Da mesma forma, comprometimento severo nas atividades da vida diária tem uma associação particularmente forte com IU.
Gravidez e pós-parto	a prevalência de IUE, em particular, aumenta durante a gravidez e aumenta com a idade gestacional durante a gravidez. A prevalência diminui consideravelmente dentro de 3 meses após o parto. Apropriadamente realizada o treinamento dos músculos do assoalho pélvico demonstrou diminuir a probabilidade de desenvolver IUE
Aspectos do parto	parto cesáreo, quando comparado ao vaginal, parece conferir uma vantagem em relação ao desenvolvimento de IU. O maior peso ao nascer do filho também parece ser correlacionado com um risco aumentado de IU posterior. Outros fatores, como o uso fórceps e a duração do parto foram propostos como fatores de risco para IU, embora no geral a associação seja menos clara.
Paridade	Considerando que um único parto vaginal aumenta o risco de IU (e IUE em particular), os partos subsequentes aumentam ainda mais este risco. Idade na época de parto também parece aumentar esse risco e as mulheres que são mais jovens quando experimentam a gravidez pela primeira vez parece estar em maior risco.
Raça/etnia	um aumento da prevalência de IU e IUE é observado em mulheres caucasianas quando comparadas com afro-americanas e asiáticas. As diferenças em comparação com as populações hispânicas são menos claras.
Terapia hormonal	o uso de estrogênio oral com ou sem progesterona é associada ao desenvolvimento de IUE em mulheres de meia-idade e idosas. O estrogênio tópico não foi claramente associado a este achado, e pode ser usado para o tratamento de atrofia vaginal.
Obesidade	a presença e a gravidade da IU estão positivamente correlacionadas com obesidade e ganho de peso. IU relacionado ao ganho de peso pode ser reversível, com tratamento cirúrgico ou programas de perda de peso regulamentados que fornecem evidências de melhorias na IU.
Tabagismo	a urgência e frequência urinária estão associadas ao fumo, embora o

	vínculo com a IU seja menos claro. Fumantes pesados podem estar em maior risco. Os dados sobre o impacto da cessação do tabagismo são escassos.
Dieta	a ingestão de cafeína (café em particular) tem sido associada à hiperatividade detrusora. Não existe uma associação clara com a IUE. Bebidas carbonatadas e adoçantes artificiais também foram associados a sintomas urinários de armazenamento, embora menos claramente.
Condições médicas	diabetes e depressão são as duas mais comuns condições médicas associadas à IU, embora a multi-morbididade em geral seja associada à IU. A depressão nos primeiros anos ou na meia-idade aumenta o risco de desenvolver IU posteriormente.

Fonte: O autor (2022).

2.1.6 Custos sociais da incontinência urinária

Os custos de diagnóstico e tratamento da IU são significativos assim como os custos relacionados à higiene pessoal. As estimativas de custo são difíceis de fazer porque incluem muitas variáveis que não são facilmente quantificadas em análises de custos de saúde, incluindo muitas despesas correntes que colocam a carga financeira diretamente sobre os indivíduos. Portanto, além dos custos de estudos de diagnóstico, visitas ao consultório, medicamentos, cirurgias e outras intervenções e tratamento de infecções do trato urinário relacionadas ou cuidados para lesões de pele, deve-se levar em consideração despesas pessoais relacionadas a produtos absorventes, aumento do custo com higiene relacionados as perdas, trabalho perdido e outros custos pessoais⁽²⁷⁾.

Os encargos financeiros associados aos cuidados com a IUE feminina sozinha relataram custos anuais superiores a US\$ 12 bilhões nos Estados Unidos, com mais de 70% de despesas diretas. Mulheres com grave incontinência tem US\$ 900 de despesas pessoais anualmente para cuidados de rotina e uma redução média de US\$ 625 foi observada após a intervenção cirúrgica⁽²⁸⁾.

Quase todos os aspectos da vida de um paciente são afetados pela IU⁽²⁹⁾. Os relacionamentos são afetados e a atividade sexual pode ser reduzida pela ameaça de IU. Mulheres de todas as idades e seus parceiros são afetados pelo impacto da IU na atividade sexual e a cirurgia para melhorar a incontinência tem um efeito positivo sobre função sexual⁽³⁰⁾. As pacientes muitas vezes evitam viagens, restringem o que comem e bebem, alteraram o que eles vestem e evitam o contato com estranhos. Elas podem ter a produtividade do trabalho diminuída porque

precisam urinar com frequência ou optam de urinar para tentar evitar episódios de perdas. Distúrbios do sono são mais comuns em algumas formas de IU afetando o estado de alerta e a produtividade⁽³¹⁾.

IU parece afetar a QV das pacientes em todas as idades. Mulheres jovens nulíparas com história de incontinência têm o bem-estar geral muito diminuído em comparação com mulheres de mesma idade sem IU⁽³²⁾. Pacientes idosas são mais afetadas com a gravidade da IU do que pelo tipo de IU, principal responsável pelo impacto na QV^(33,34). O impacto da IU é visto em quase todos os domínios de QV, e a gravidade do impacto pode ser maior do que a observada com outras condições associadas ao envelhecimento, incluindo artrite e diabetes⁽³⁵⁾. Quanto aos sintomas mais incômodos, a urgência e urge-incontinências são as mais problemáticas em geral⁽³⁶⁾.

2.1.7 Avaliação diagnóstica

Uma história cuidadosa e exame físico com demonstração objetiva de incontinência são parte integrante da avaliação adequada do paciente com IU e o grau de incômodo que os sintomas que a IU está causando devem ser levados em consideração ao aventar o tratamento.

Uma história completa é essencial na avaliação diagnóstica de pacientes com IU. Consultas específicas ao caráter, gravidade e duração da incontinência e outros sintomas relacionados à função do assoalho pélvico devem ser realizada. Deve-se prestar atenção ao impacto dos sintomas de na QV. Consultas sobre histórico médico e cirurgias anteriores, passado obstétrico e história ginecológica, radioterapia, trauma e medicamentos podem fornecer informações importantes⁽³⁷⁾.

Uma variedade de medidas está disponível para complementar o histórico e exame físico em pacientes com IU. Existem instrumentos para quantificar os sintomas e seus efeitos na QV e o grau de incômodo experimentado por pacientes com IU. A maioria dos especialistas concorda que um exame de urina e a medição de urina residual pós-miccional devem ser consideradas na maioria dos pacientes submetidos a avaliação para incontinência⁽³⁸⁾. No entanto, além disso, não há universalmente padrões acordados sobre as funções de outros estudos como endoscopia, estudo urodinâmico, exames de imagem e várias modalidades de quantificação de sintomas incluindo diário miccional, *pad test* e questionários⁽³⁹⁾. Em

circunstâncias em que uma investigação mais aprofundada é considerada, o valor e precisão das informações fornecidas pelo método de avaliação dado deve ser considerado em relação ao custo e morbidade do exame.

2.1.8 Questionários e instrumentos de qualidade de vida

Os questionários podem fornecer uma complementação útil para o histórico do paciente e resultados relatados. Uma infinidade de instrumentos para avaliar sintomas, grau de incômodo e QV em pacientes com incontinência foram desenvolvidos em um esforço para fornecer uma avaliação ideal dos resultados e para eliminar a questão de viés.

O questionário modular ICI (ICIQ), foi desenvolvido pela *International Continence Society* em um esforço para desenvolver colaborativamente um instrumento universalmente aplicável que poderia ser utilizado para avaliar a função do assoalho pélvico na prática clínica e cenários de pesquisa⁽⁴⁰⁾. Para permitir que seja usado globalmente, o ICIQ foi traduzido em 38 idiomas. A forma abreviada do ICIQ (ICIQ-SF) foi desenvolvido para se correlacionar bem com o *pad test* de 1 hora para avaliação da gravidade da IUE⁽⁴¹⁾.

2.1.9 Pad Test

Os *pad test* são geralmente usados para fins acadêmicos. O ICS recomenda o diário miccional de 3 dias e o *pad test* como medidas adequadas para a quantificação dos sintomas na pesquisa de incontinência⁽⁴²⁾. No entanto, embora os *pad test* possam ser úteis para quantificar as perdas, eles são entediantes e complicados para os pacientes. Além disso, eles não fornecem informações que são necessárias para prática clínica de rotina diária. Do ponto de vista acadêmico, no entanto, muitos investigadores defendem os *pad test* em ensaios clínicos por fornecer informações objetivas e precisas para avaliação do volume real de urina perdida durante um período estabelecido⁽⁴³⁾.

O método ICS, descrito em 1988, exige que o paciente beba 500 mL de líquido sem sódio em 15 minutos seguido por um período de descanso de 30 minutos antes de prosseguir com a atividade física recomendada. Uma preocupação potencial sobre esse método é a falta de padronização do volume vesical⁽⁴⁴⁾.

2.1.10 Urodinâmica

O uso rotineiro de estudo urodinâmico (UD) no diagnóstico de IU é um assunto de muita discussão, no entanto, deve-se ou pode-se considerar UD em pacientes que estão considerando um tratamento cirúrgico potencialmente mórbido ou irreversível, falha em reconstruções anteriores do assoalho pélvico ou em quem tem incontinência mista, urgência urinária ou sintomas obstrutivos, bem como em pacientes que têm resíduo pós-miccional elevado ou doença neurológica⁽⁴⁵⁾.

O estudo urodinâmico também é útil para confirmar ou refutar um diagnóstico e pode facilitar a seleção de pacientes e aconselhamento. O benefício do estudo urodinâmico nessas situações é estabelecer a capacidade basal da bexiga, complacência, sensibilidade, estabilidade e função esfinteriana antes de procedimentos cirúrgicos ou terapêuticos⁽⁴⁶⁾.

Os cateteres são colocados na bexiga e no reto. O cateter da vesical mede a pressão real dentro da bexiga, denominada pressão vesical (Pves). O cateter retal mede a pressão abdominal (Pabd). A pressão detrusora (Pdet) é um valor calculado ($Pves - Pabd$) que representa a pressão vesical subtraindo a pressão abdominal. Durante a fase de enchimento, a Pdet deve permanecer baixa e estável para permitir o enchimento da bexiga com baixa pressão. Bexigas com baixas complacências têm um aumento gradual e constante da Pdet à medida que o volume da bexiga aumenta. Hiperatividade detrusora se manifesta por aumentos intermitentes e imprevisíveis na Pdet. Ao fazer o diagnóstico de IUE urodinâmica, a função uretral deve ser avaliada. Medidas quantitativas da pressão de Perda à Manobra de Valsalva e pressão máxima de fechamento uretral podem ser usadas para orientar as decisões de tratamento em pacientes com suspeita de IUE que não apresentam perdas com manobras de estresse e o teste de estresse deve ser repetido com cateter uretral removido⁽⁴⁷⁾.

É preciso permanecer ciente de que o UD fornece informações, não apenas sobre o diagnóstico geral, mas também em relação a importantes achados sutis que podem direcionar o planejamento do tratamento e aconselhamento^(48,49).

2.1.11 Visão geral do tratamento da incontinência

A abordagem para o tratamento da incontinência depende de um entendimento claro da etiologia e fisiopatologia subjacentes aos sintomas do paciente. Deve-se primeiro determinar se a causa dos sintomas é uma patologia vesical ou de esfinteriana ou, não raramente, uma combinação de ambos. As opções terapêuticas devem ser consideradas com o objetivo de fornecer um plano de tratamento individualizado direcionado ao paciente com base nas metas do paciente e nas relações risco-benefício e custo-benefício.

O aconselhamento representativo adequado é fundamental para alinhar adequadamente as expectativas e objetivos do paciente e o que é possível alcançar^(47,50).

O tratamento da incontinência pode ser classificado em opções não cirúrgicas e cirúrgica. Causas subjacentes como ITU, hiperatividade detrusora, cálculos vesicais, corpo estranho ou tumores de bexiga devem ser identificados e tratados primeiramente. O tratamento da incontinência deve ser adaptado às necessidades, objetivos e expectativas e requer aconselhamento adequado por parte do médico. Algumas pacientes podem ficar satisfeitas com roupas de proteção e/ou dispositivos coletores de urina⁽⁴⁷⁾.

Pacientes com IUE podem se beneficiar variavelmente de medidas conservadoras usando exercícios para fortalecimento dos músculos do assoalho pélvico, biofeedback, estimulação elétrica e farmacoterapia. A terapia de injeção de volume uretral pode fornecer uma opção intermediária as terapias não cirúrgicas e cirúrgicas, mas a cirurgia continua a ser a base do tratamento para IUE. Slings, usando uma variedade de materiais, abordagens de inserção e técnicas de ancoragem têm efetivamente tornando-se as opções padrão para mulheres com IUE.

2.2 AGENTE DE VOLUMES

Um dos mecanismos para a continência de estresse depende da coaptação efetiva da uretra durante o aumento da pressão intra-abdominal. Se a vedação for inadequada, o resultado será a incontinência urinária de estresse. Agentes de volume são projetados para lidar com a coaptação defeituosa.

O uso de agentes injetáveis para tratar IUE em mulheres remonta a 1938 quando Murless relatou o uso de injeções de morruato de sódio na parede vaginal

anterior com a finalidade de criar cicatrizes no tecido peri-uretral⁽⁵¹⁾. Em 1955, Quackels relatou o uso de cera de parafina e em 1963 Sachse descreveu o uso de agentes esclerosantes na uretra. Entretanto, complicações significativas como êmbolos pulmonares e descamação uretral restringiram sua continuação⁽⁵²⁾.

Vários agentes foram introduzidos no mercado desde então e foram posteriormente retirados por questões de segurança. Politetrafluoretileno (Teflon) como um agente de volume foi introduzido pela primeira vez na década de 1970, no entanto, não era aprovado por agência regulatórias devido à migração de partículas para os nódulos linfáticos e órgãos à distância, formação de granulomas e seu potencial carcinogênico⁽⁵³⁾.

Colágeno bovino reticulado de glutaraldeído (GAX- colágeno/Contigen®) foi aprovado pra uso comercial em 1993 e foi o injetável mais amplamente utilizado na prática clínica e como o braço de controle na maioria dos ensaios incluídos nas principais revisões sistemáticas. É composto por 95% de colágeno tipo 1 e 5% de colágeno tipo III⁽⁵⁴⁾. Por ser antigênico, exigia teste na pele 30 dias antes de seu uso para descartar uma reação alérgica que ocorria em até 4% das mulheres. A taxa de cura inicial para terapia de injeção de colágeno foi tão alta quanto 85-94%, mas a taxa de sucesso a longo prazo diminuiu para aproximadamente 25-65%. Complicações para injeção de colágeno incluem infecções do trato urinário (ITUs), hematúria, reação cutânea tardia e artralgia. Foi descontinuado em 2011 por seu único fabricante⁽⁵⁵⁾.

Vários outros agentes também foram retirados por preocupações com segurança. A gordura autóloga foi usada como agente de volume mas teve a desvantagem de ser reabsorvido no local da injeção o que levou a uma morte por embolia pulmonar por migração de partículas e não é mais usada na prática clínica⁽⁵⁶⁾. Etileno o álcool vinílico (Tegress®) foi retirado do mercado em 2006 devido ao aumento do risco de disúria e erosão uretral no local da injeção. Copolímero de Ácido hialurônico/Dextranômero (Zuidex®) foi descontinuado por ser responsável pela formação de abscesso estéril e infecções⁽⁵⁷⁾.

O agente ideal precisa ser biocompatível, facilmente injetável, não imunogênico e hipoalergênico com características de cicatrização de feridas e cicatrizes mínimas. O tamanho da partícula deve ser maior que 80 µm, mas de preferência 110 µm para evitar sua migração⁽⁵⁸⁾.

Os agentes atualmente disponíveis incluem zircônio revestido com carbono (Durasphere[®]); hidroxilapatite de cálcio (Coaptite[®]); polidimetilsiloxano elastômero (Macroplastique[®]) e hidrogel de poliacrilamida (Bulkamid[®]). O produto mais recente, PDMS-U (Urolastic[®]) é um gel de silicone que polimeriza quando injetado.

O Durasphere é por composto por grânulos de óxido de zircônio revestidos de carbono suspensos em um gel transportador de polissacarídeo. Teve seu uso iniciado em 1999 e considerado tão eficaz quanto o Contigen em 355 mulheres em um ensaio clínico randomizado duplo-cego com taxas de sucesso após 12 meses de 80,3% e 69,1% nos grupos Durasphere e Contigen, respectivamente. No entanto, havia um risco maior de urgência e retenção urinária no grupo Durasphere. Outra dificuldade com Durasphere é que as contas de carbono podem obstruir a seringa aplicadora, o que pode fazer a injeção um processo desafiador⁽⁵⁹⁾.

O Coaptite é formado por esferas de hidroxilapatita de cálcio suspensas em um gel de carboximetilcelulose. Coaptite foi comparado com Contigen em um ensaio clínico randomizado com 296 mulheres com deficiência esfínteriana intrínseca que demonstrou a melhora, após 12 meses de aplicação, de 63,5% e 57% dos pacientes que se submeteram a aplicação de Coaptite e Contigen, respectivamente⁽⁶⁰⁾.

Embora não tenha havido uma diferença significativa na melhora da incontinência, ambos os materiais foram bem tolerados e os pacientes do grupo Coaptite tiveram uma menor probabilidade de necessitarem de injeções repetidas e um menor volume de o material foi injetado em comparação com o grupo Contigen. Nesse ensaio clínico, 1 paciente teve extrusão do Coaptite por via vaginal e outra teve uma dissecação do material sob o triângulo vesical sem sequelas. Também houve relatos de caso de grande prolapso de mucosa uretral após injeções de Coaptite⁽⁶¹⁾.

Macroplastique é um agente altamente viscoso que vem sendo usado desde 1991. É injetado com uma pistola de alta pressão sob visão direta com um cistoscópio sob anestesia local. É uma partícula grande e, portanto, com menor probabilidade de migração. Os fabricantes sugerem que isso se traduz em resultados mais duradouros para as pacientes. Uma revisão sistemática e meta-análise realizada em 2012 avaliou 958 pacientes e mostrou que 73% das mulheres tiveram uma melhora em seus sintomas de incontinência de estresse entre 6 e 18 meses, com 64% com melhora sustentada após 18 meses⁽⁵⁷⁾.

O hidrogel de poliacrilamida (*Bulkamid*) foi lançado comercialmente em 1996 como um novo UBA promissor e é um polímero gel feito de 2,5% de poliacrilamida reticulada e 97,5% de água. Em um estudo com 256 mulheres que foram submetidas a injeções com Bulkamid para IUE ou incontinência urinária mista, relatou 82% cura ou uma melhora significativa em três meses, comparou Bulkamid com Contigen consideraram-se curados ou melhorado 77,1% e 70%, respectivamente. Os efeitos colaterais são raros, embora seja relatado um abscesso periuretral associado a Bulkamid que necessitou de drenagem cirúrgica⁽⁶²⁾.

Os agentes de volume são injetados de forma retrógrada periuretral ou transuretral e a injeção pode ser realizada guiada por ultrassom ou sob visão direta com cistoscopia. A rota transuretral permite a visualização direta usando um cistoscópio para injetar o agente de volume 2 cm distal ao colo da bexiga na parede da uretra sendo de mais fácil aplicação.

Um ensaio comparou as duas rotas e os resultados mostraram que ambas as rotas eram igualmente eficaz. No grupo de injeção periuretral, houve um maior taxa de retenção aguda pós-operatória (30%) em comparação para o grupo de injeção transuretral (5%) e o grupo periuretral necessitou de um maior volume de agente injetável⁽⁵⁴⁾.

A outra consideração a ser discutida é o local a se injetar, no meio uretra ou no colo da bexiga. Um estudo composto por 30 mulheres seguidas pelo período de 10 meses comparou esses grupos. O estudo descobriu que 66,6% eram continentes no grupo da injeção na uretra média em comparação com 60% para o grupo da aplicação no colo vesical. Embora ambas as opções de colocação de injeção melhorem a satisfação das paciente quase igualmente, houve maior taxa de retenção urinária pós-operatória no meio da uretra⁽⁶³⁾.

Os efeitos adversos mais frequentes relatados são dor no local da aplicação e infecção do trato urinário (ITU). Outras complicações incluem retenção urinária temporária, urge-incontinência urinária e hematúria transitória. Mais raramente complicações podem incluir prolapso da mucosa uretral, granulomas de corpo estranho, massas vesicais e obstrução uretral.

No geral, vários estudos têm concluído que os agentes de volume têm um bom perfil de segurança, com baixas taxas de complicações^(64,65).

Os resultados de todas as análises mostraram que a taxa de recorrência ativa de volume é significativamente maior em comparação com outros

procedimentos cirúrgicos. Descobertas semelhantes foram observadas ao considerar separadamente o tratamento para IUE primária ou recorrente. Além disso, menor taxa de recorrência subjetiva foi observada entre os pacientes submetidos a outro tratamento cirúrgico em comparação com aqueles submetidos a agentes de volume; no entanto, essa tendência não foi estatisticamente significativa. Como pode ser esperado, mulheres submetidas a injeção de agentes de volume experimentaram uma menor taxa de disfunções miccionais em comparação ao grupo cirurgia⁽⁵⁴⁾.

2.3 GEL DE POLISSACARÍDEO E SUAS APLICABILIDADES CLÍNICAS

O gel de polissacarídeo é um produto inovador da POLISA Biopolímeros para a Saúde Ltda. O gel é produzido a partir do biopolímero de melaço desenvolvido pela equipe de P&D e da POLISA. O melaço é a única matéria prima para a síntese do biopolímero que é adquirido pela POLISA de usinas produtoras de açúcar da região.

É constituído apenas de glicose polimerizada, representando uma celulose bacteriana obtida do melaço da cana de açúcar. Por via físico-química o tratamento do exopolissacarídeo resulta em um produto final de alta cristalinidade, atóxico e biocompatível^(66,67).

O gel possui formulação estável constituída do polissacarídeo de celulose e água na concentração de 0,8% (Figura 1). A concentração de 0,8% a 1% vem sendo utilizada em diferentes aplicações e não tem demonstrado variação no volume final após permanência nos tecidos, observada em diferentes ensaios experimentais^(68,69).

Figura 1 – Gel de polissacarídeo: A) Gel de polissacarídeo em sua apresentação original.
B) Aspecto físico do hidrogel.



Fonte: O autor (2022)

O biopolímero de cana-de-açúcar (BPCA), através de testes laboratoriais, apresentou uma citotoxicidade baixa, flexibilidade, biocompatibilidade e resistência à ruptura, credenciando-o para uso em estudos experimentais com segurança. Estudo de citotoxicidade do biopolímero de cana-de-açúcar com a exposição de macrófagos alveolares de ratos a esse material. A resposta inflamatória e a viabilidade celular foram semelhantes às do grupo controle.

Entre as características dos biopolímeros destaca-se a sua base de carboidratos que proporciona uma elevada biocompatibilidade, viabilizando aplicações farmacológicas, biotecnológicas e biomédicas⁽⁷⁰⁾. O gel de polissacarídeo tem sido utilizado em diversas áreas da cirurgia experimental entre áreas de atuação como otorrinolaringologia, ortopedia, oftalmologia e urologia.

O efeito da injeção de gel de biopolímero da cana-de-açúcar na corda vocal de coelhos após o 21° e 90° dia de pós-operatório produziu reação inflamatória leve e moderada com aumento do volume das pregas vocais nos animais tratados. A substância utilizada não foi rejeitada e também não foi completamente absorvida nesse estudo⁽⁷¹⁾. Modelo semelhante com indução de úlceras aftosas na mucosa oral de coelhos e colocação da película esponjosa de BPCA como um adjuvante no tratamento sintomático e definitivo das lesões ulcerativas apresentou resultados que permitem seu uso no tratamento curativo das lesões ulcerativas da mucosa oral⁽⁷²⁾.

Bons resultados foram relatados com a utilização de BPCA para reparo de tecido ósseo. Como se segue, áreas cicatrizadas dos defeitos osteocondrais produzidos em cêndilos femorais de coelhos preenchidos com GCB foram mensuradas e comparadas com grupo Controle nos períodos de 90, 120 e 180 dias. A dimensão das áreas cicatrizadas dos defeitos tratados com o gel do BPCA foi semelhante as do grupo cicatrizadas naturalmente⁽⁷³⁾.

O gel do BPCA também foi utilizado no tratamento de olhos eviscerados de coelhos, com a finalidade de avaliar histologicamente o processo de integração do gel. Nesse caso não foram observados sinais clínicos de infecção, alergias, intoxicação ou extrusão. Sendo assim, o gel BPCA mostrou-se biocompatível e integrado às órbitas⁽⁶⁸⁾.

Na urologia, a interação do *sling* suburetral de biopolímero da cana-de-açúcar com o hospedeiro em ratos foi quantificada medindo a reação inflamatória causada pelo novo material através da estereologia e comparando com outro material de composição sintética. A membrana do BPCA foi estável e provocou reação tissular mínima⁽⁷⁴⁾.

O curativo produzido com BPCA também é uma alternativa promissora no tratamento de crianças e adolescentes submetidos à cirurgia genital. A principal vantagem é a possibilidade de várias lavagens ao longo do dia sem a necessidade de qualquer outra manipulação, que diminui significativamente a dor local, testado como uma alternativa terapêutica em 60 pacientes divididos em dois grupos. Quando comparada com película de poliuretano, a fita de BCPA que revestiu a área cirúrgica apresentou uma boa alternativa para bandagem peniana, assim como possui baixo custo de aquisição⁽⁷⁵⁾.

Na incontinência urinária de esforço, a membrana do BPCA foi testada em comparação à membrana de polipropileno. A reação inflamatória e indução da formação de fibras colágenas facultaram a proposta do uso do BPCA como opção de material biológico em ensaios clínicos para tratamento dessa enfermidade⁽⁷⁶⁾.

O BPCA em forma de esponja foi avaliado também em modelo experimental de trauma renal em coelhos. Foi utilizado para a hemostase e reconstrução do parênquima renal comparada ao uso da esponja Surgifoam[®]. Houve reação inflamatória e mais adesões prematuras no grupo Experimental quando comparado ao Controle. O BPCA esponja demonstrou boa eficácia em relação ao controle hemostático e reconstrução do parênquima renal sem maiores complicações⁽⁷⁷⁾.

Estudo comparativo entre implante exopolissacarídeos de celulose e composto dextrômero-ácido hialurônico para tratamento de refluxo vésico-ureteral em coelhos. A análise histológica foi realizada através da quantificação da presença de infiltrado inflamatório, deposição de colágeno por tricômio de Mason e imunohistoquímica usando anticorpo anti-alfa actina. O implante exopolissacarídeo



de celulose apresentou uma pequena resposta inflamatória a longo prazo e foi adequadamente integrado no tecido⁽⁸⁾.

3 MÉTODOS

3.1 LOCAL DO ESTUDO

Foram recrutadas pacientes provenientes do ambulatório de urologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE) com diagnóstico de com incontinência urinária de esforço (IUE) sem tratamentos prévios.

3.2 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo de intervenção, prospectivo e não randomizado simples.

3.3 SELEÇÃO

3.3.1 Critérios de inclusão

Mulheres adultas, acima de 40 anos e portadores de incontinência urinária de esforço sem tratamentos prévios

3.3.2 Critérios de exclusão

Participantes com IUE tratadas anteriormente, obstrução infravesical de natureza mecânica e bexiga neurogênica.

3.4 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Um estudo piloto foi realizado de março de 2017 a março de 2019, pacientes que foram atendidas no ambulatório de urologia com incontinência urinária de esforço sem tratamentos prévios foram selecionadas e submetidas ao procedimento de aplicação do agente de volume. A avaliação foi realizada no momento da inscrição seis meses após a intervenção.

Um estudo preliminar foi realizado em mulheres com mais de 40 anos de idade com diagnóstico positivo para IUE de estresse sem tratamento prévio. O

estudo seguiu as recomendações éticas do Conselho Nacional de Saúde, a Declaração de Helsinque e o Código de Nuremberg para estudos com seres humanos e foi aprovado pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP nº 1.650.992) (ANEXO A). Informamos formalmente os participantes sobre o estudo e os convidamos a participar. Todos os pacientes incluídos no estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (CIF) (APÊNDICE A). Além de preencher uma ficha de avaliação e reavaliação dos participantes (APÊNDICE B). A não inclusão de grupo controle foi discutida e aceita pelo Comitê de Ética da Instituição.

O protocolo urodinâmico foi realizado com taxa de infusão contínua de 25mL/s por bomba de infusão; Cateteres uretrais retais 4Fr e 10Fr. As pressões da bexiga, abdominal e de fluxo foram medidas. Quaisquer efeitos colaterais e eventos adversos encontrados também foram anotados e relatados.

O desfecho primário foi a qualidade de vida (QV) usando o Questionário de Consulta Internacional sobre Incontinência em sua forma abreviada (ICIQ-SF International Consultation on Incontinence Questionnaire – Short Form) que consiste em três questões que avaliam a frequência, gravidade e impacto da incontinência urinária, bem como um conjunto de oito itens de autodiagnóstico relacionados às causas ou situações de incontinência vivenciadas pelo paciente 9 (ANEXO B). No teste, a soma das pontuações das questões três, quatro e cinco varia de 0 a 21, onde 0 corresponde a nenhum impacto da IU na qualidade de vida e 21 corresponde a um impacto muito grave da IU na qualidade do paciente de vida.

A mensuração da perda urinária medida pelo *pad-test* de 1 HORA foi o segundo resultado. Este método é baseado no ganho de peso da almofada durante o período de teste sob condições padrão. Neste teste comparativo, as pacientes utilizaram o absorvente por 01 hora na avaliação pré-operatória e seis meses após o implante do GCB. A comparação dos valores médios foi obtida com o teste dos postos sinalizados de Wilcoxon (análise pré-pós). Este teste foi considerado estatisticamente significativo quando o valor de $P < 0,05$. O software utilizado para análise foi o SPSS Versão 21.

3.5 PROCEDIMENTOS

3.5.1 Procedimentos técnicos

Anteriormente à realização da injeção, todas as participantes incluídas na pesquisa, realizaram um exame sumário de urina e urocultura com antibiograma. Participantes com urocultura positiva trataram a infecção com antibiótico específico de acordo com a sensibilidade e repetiram os exames anteriormente à realização da injeção com o agente de volume.

Além disso, todas as participantes realizaram um estudo urodinâmico o qual consiste na avaliação das pressões no interior da bexiga durante as diversas fases da micção. Posteriormente, todas as pacientes foram submetidas à injeção com o agente expansor composto por gel de celulose bacteriana.

Para tal, as pacientes foram levadas ao bloco cirúrgico, sedadas e, em posição de litotomia, foram submetidas a uretrocistoscopia com a avaliação de toda a uretra e cavidade vesical e posterior identificação do sítio de injeção para a colocação do gel de celulose bacteriana.

A injeção do material foi feita a uma distância de 1cm abaixo da junção vesicouretral, nas posições 3, 6, 9 e 12 horas e o volume aplicado foi de 8ml no total.

Após o procedimento, no momento da alta hospitalar, todas as participantes foram encaminhadas ao ambulatório de Urologia do HC/UFPE. O acompanhamento médico foi inicialmente realizado um mês após o procedimento ou a qualquer momento por solicitação da paciente seguida de visitas médicas ambulatoriais pré-agendadas trimestrais para aplicação através do mesmo questionário de avaliação aplicado antes e o pad-teste. Durante a uretrocistoscopia, os locais de injeção foram fotografados e arquivados.

3.5.2 Procedimentos analíticos

3.5.2.1 Questionário ICQ-SF

Foi realizada avaliação da qualidade de vida dos pacientes envolvidos através do questionário específico ICQ-SF. Este é um questionário simples e breve, que

avalia o impacto da incontinência urinária na qualidade de vida do paciente e qualifica a perda urinária em pacientes de ambos os sexos (ANEXO B).

O ICQ-SF é composto por três questões que avaliam a frequência, a gravidade e o impacto da incontinência urinária, além de um conjunto de oito itens de auto-diagnóstico, relacionados às causas ou a situações de incontinência vivenciadas pelo paciente. O ICQ Score é a soma dos escores das questões três, quatro e cinco e varia de 0 (zero) à 21 (vinte e um), onde 0 corresponde à nenhum impacto da IU na qualidade de vida e 21 corresponde a um impacto muito grave da IU na qualidade de vida do paciente.

Essa avaliação foi realizada no pré-operatório e após a cirurgia no 1º, 3º e 6º meses pós-operatórios.

3.5.2.2 Pad-test

Para avaliação objetiva da perda urinária foi realizado o teste do absorvente ou *pad test*. Este é um método diagnóstico usado para detectar e quantificar a perda urinária. Baseia-se no ganho de peso do absorvente durante o período do teste em condições padronizadas (ANEXO C).

Trata-se de uma avaliação objetiva e é recomendado para os ensaios clínicos investigativos. O teste do absorvente é padronizado pela *International Continence Society* (ICS) na avaliação e comparação dos resultados do tratamento da IU através da avaliação objetiva da perda urinária. Neste estudo foi utilizado o teste do absorvente de 01 hora, padronizado pela ICS em 1981.

Essa avaliação foi realizada no pré-operatório e, após a cirurgia, no 1º, 3º e 6º meses pós-operatórios.

3.5.3 Procedimentos éticos

3.5.3.1 Aprovação pelo Comitê de Ética do CCS

O projeto foi aprovado pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP nº 1.650.992) (ANEXO A).

3.5.3.2 Proteção dos indivíduos envolvidos no estudo

Os riscos estavam associados ao procedimento endoscópico (cistoscopia e injeção do gel de celulose bacteriana). Eram eles: obstrução ureteral, lesão de uretra, lesão de bexiga, infecções relacionadas aos procedimentos, vaginismo, ansiedade, hematúria, disúria, disfunções vesicais transitórias e infecções do trato urinário (ITUs). Na tentativa de minimizá-los ao máximo, os procedimentos endoscópicos foram realizados por profissional qualificado.

Os riscos relacionados à utilização do gel de celulose bacteriana são mínimos por ser constituído basicamente por polissacarídeo de celulose e água e ser um produto natural, atóxico, hipoalergênico e biocompatível⁽⁸⁾. A consistente fundamentação científica e a semelhança das características físico-químicas com um produto já utilizado no mercado comprova a segurança na utilização do gel de celulose bacteriana no tratamento da incontinência urinária de esforço, uma vez que este apresenta características químicas idênticas da membrana já utilizada em estudos clínicos.

3.5.3.3 Benefícios para os indivíduos e sociedade

Desenvolver uma nova substância que trate a incontinência urinária feminina de uma forma menos invasiva e a um baixo custo.

3.5.3.4 Benefícios para a ciência

Promover o estudo de uma tecnologia brasileira que possa ser utilizada em diversos segmentos da medicina a um baixo custo e de fácil produção.

4 RESULTADOS

Quinze mulheres foram submetidas à aplicação de gel de celulose bacteriana (GCB) e foram analisadas as condições preliminares descritas nas características basais (Tabela 1) e dados urodinâmicos pré-intervenção (Tabela 2).

Tabela 1 – Características base

Variável	(n=15)
Idade	40-68
Média (anos)	53
IMC * Kg / m ²	28,3 (21,3 -31)
Obeso (IMC ** >30kg / m ²), n (%)	5
Histórico familiar	13
Cirurgia Pélvica Radical Anterior, n (%)	4 (26,6)

* N = Número de pacientes ** IMC = Índice de Massa Corporal
Fonte: O autor (2022).

Tabela 2 – Dados Urodinâmicos Pré-Intervenção

Variável	Median (intervalo)
Primeiro desejo, mL	180 (70-330)
CC, mL / s	407 (206-580)
Q _{max} , mL / s	24,78 (15,1-37,3)
Pressão de abertura intravesical, cmH ₂ O	23,4 (9-66)
Pdet _{máx} durante a micção, cmH ₂ O	> 60
Pdet Q _{max} , cmH ₂ O	24,4 (8-60)

FDTV: primeiro desejo miccional; CC: capacidade cistométrica;
Q_{max}: fluxo urinário máximo; Pdet_{máx}; detrusora máxima.
Fonte: O autor (2022).

A idade média dos pacientes foi de 52,75 anos, o que caracteriza a população deste estudo como relativamente jovem, sexualmente ativa e produtiva.

Após o procedimento de enchimento endoscópico, a evolução do paciente foi avaliada a cada três meses. Caso não houvesse melhora no primeiro trimestre após o procedimento, era considerada a hipótese de nova intervenção e/ou alteração do tratamento, duas pacientes foram reaplicadas.

As fases de aplicação do agente de volume foram apresentadas em diferentes momentos: A - Aspecto do colo vesical pré-intervenção. É possível observar o dano à uretra, onde o espaçamento permite a perda constante de líquido. B- Imagem da agulha de cistoscopia durante a intervenção (é mostrado o preenchimento endoscópico de polissacarídeo de celulose bacteriana injetado com agulha). C- Aspecto do colo vesical pós-intervenção. O espaço ultravesical mostra-se reduzido, graças ao procedimento do agente de enchimento (Figura 1 - A, B, C).

Figura 2 – As fases da aplicação do agente de volume: A: Aspecto da pré-intervenção do colo da bexiga (GCB); B: imagem da agulha de cistoscopia durante a intervenção (GCB); C: Aspecto do colo da bexiga pós-intervenção (GCB).



Fonte: O autor (2022)

A análise da qualidade de vida foi o desfecho primário. De acordo com as respostas do Questionário ICIQ-SF das pacientes, houve uma melhora de 62,5% na qualidade de vida dessas mulheres. É possível observar o sucesso da aplicação ao observar as respostas do grupo a cada questão (Tabela 3). Os eventos adversos foram monitorados para avaliar o desempenho do estudo.

O estudo considerou como desfecho secundário a melhora ou desaparecimento dos sintomas seis meses após a intervenção. O gel de celulose bacteriana tem sido usado em várias aplicações médicas e biológicas. Nenhuma variação no volume final foi observada após a injeção de tecido em diferentes ensaios experimentais com uma concentração padronizada de 0,8%.

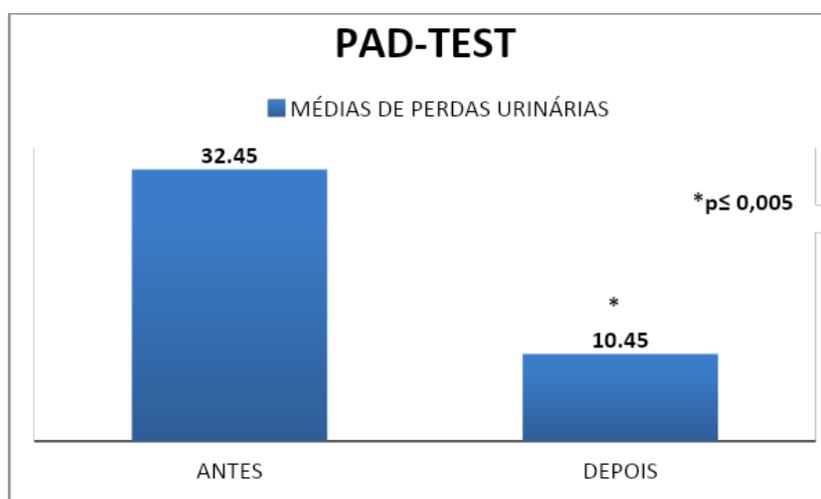
Pergunta*	Pré-Intervenção (GCB)	Pós-Intervenção (GCB)	% Melhoria
Com que frequência você perde urina? (0-5)	4,2	2,9	31
Quanta urina você acha que perde? (0-6)	4,7	2,6	43
Quanto a perda urinária interfere em sua vida cotidiana? (0-10)	8,7	5,3	39
Todas as perguntas (0-21)	17,6	10,8	62,5

* GCB - Aplicação de Gel de Celulose Bacteriana.

Fonte: O autor (2022)

Através dos resultados do *pad-test* de 1 hora foi possível observar uma melhora na perda urinária de 85% comparando os resultados médios do *pad-test* pré e pós-intervenção (GCB). A diferença nos valores médios de vazamento foi estatisticamente significativa com valor de p igual a 0,000009 (Figura 2). O resultado individual de cada paciente foi positivo. Em um paciente, o peso do absorvente passou de 133g antes do procedimento para apenas 30g após o agente de volume, representando uma melhora de 77,44% na IUE. Nestes resultados apenas duas pacientes não apresentaram melhora.

Figura 3 – *pad-test* – perda urinária antes e após intervenção



Fonte: O autor (2022)

5 DISCUSSÃO

O tratamento cirúrgico com *sling* uretral representa a principal alternativa de tratamento para pacientes com incontinência urinária de esforço. Porém, há uma parte desses pacientes que persiste com a incontinência ou não são candidatos ideais para o tratamento cirúrgico⁽⁷⁸⁾.

Muitos agentes de volume diferentes foram investigados para o tratamento da IUE⁽³⁾. Os parâmetros que distinguem um agente de volume ideal são que ele deve ser não imunogênico, não migratório, não erosivo, não inflamatório e de fácil manuseio e armazenamento. Deve ser permanente e a aplicação não deve causar dor, ter efeitos colaterais de longo prazo e proporcionar melhora clínica^(79,80). No entanto, os agentes de volume uretral atualmente em uso não atendem totalmente a esses critérios; assim, a busca pelo agente ideal ainda está em andamento o que torna os resultados aqui apresentados com oGCB ainda mais importantes. Outra vantagem do presente agente é o baixo custo e por vir de uma fonte inesgotável na natureza torna o uso muito atraente.

O uso de agentes de volume em gel não interfere em procedimentos futuros no tratamento da incontinência e é um tratamento extremamente válido em mulheres sexualmente ativas que estão planejando uma nova gravidez ou que apresentam alguma comorbidade que possa afetar o uso da anestesia⁽⁸¹⁾.

Estudos anteriores relacionados à aplicação de gel de biopolímero na submucosa da bexiga de coelhos mostraram que o agente não apresentava nenhuma reação de inflamatória significativa, estava bem colonizado por matriz celular e a vascularização sanguínea indicava que não havia rejeição corporal a este material⁽⁸²⁾. Em outra aplicação, o autor testou o gel polissacarídeo de celulose bacteriana na bexiga de ratos. O gel mostrou boa estabilidade permanecendo no lugar após a implantação, o que o caracterizou como uma substância de volume satisfatória. Esses resultados permitiram o teste em pacientes com incontinência urinária de esforço, sem qualquer melhora com os tratamentos convencionais anteriores⁽⁸³⁾.

Alguns estudos relataram que o uso de certos agentes de volume causou algumas complicações, como retenção urinária, dor (disúria, dor no local da injeção, dor pélvica) hematúria, infecção no trato urinário ou injeção vaginal⁽⁷⁹⁾. Também foram relatados sintomas do trato urinário inferior como incontinência, poliúria e

urgência urinária. Complicações raras e graves, como abscesso periuretral, formação de pseudocisto ou granuloma do material injetado, formação de fístula e erosão da uretra ou vagina também foram relatadas em outros estudos com agentes de volume^(84,85).

Em nosso trabalho, nenhuma complicação importante intra e pós-procedimento foi relatada. Apenas duas das quinze pacientes apresentam retenção urinária em até 12 horas após o procedimento que foi superada com o uso de cateterismo intermitente. Nenhuma infecção relacionada ao procedimento, sintomas dolorosos ou qualquer um dos outros problemas mencionados acima relacionados aos procedimentos de agentes de volume foram relatados.

Os pesquisadores apontaram eficácia variando de 50% a 70% em termos de melhora subjetiva o que confirma os resultados obtidos. Um estudo também afirmou que o uso de agentes de revestimento não é adequado para o tratamento de pacientes a longo prazo. Nosso uso de gel polissacarídeo de celulose bacteriana é inédito em pacientes com IUE⁽⁸²⁾. Os resultados positivos corroboram o uso e indicam a necessidade de novos estudos para comprovar a eficácia em longo prazo do GCB.

Os resultados da melhora no teste ICIQ-SF foram semelhantes aos encontrados na literatura⁽⁴⁾. Embora alguns pacientes relataram não ter ficado absolutamente secos, todos os pacientes relataram uma melhora acentuada em todos os domínios do questionário aplicado. A melhora na qualidade de vida está relacionada à não necessidade de uso de absorventes ou à diminuição do número de absorventes usados de forma que não repercute na vida social ou profissional do paciente.

O gel de celulose bacteriana não é apenas uma alternativa eficiente, mas extremamente econômica. É um produto natural da cana-de-açúcar e pode ser encontrado em todo o mundo. A produção é simples e rápida, tornando este produto também barato, permitindo sua utilização em hospitais públicos com pacientes com poucos recursos financeiros.

Para exemplificar: o agente de volume mais utilizado no tratamento da incontinência urinária de esforço, o gel de Dextranômero Microesferas com Ácido Hialurônico tem preço médio de U\$ 300,00⁽⁸⁶⁾. Em nosso estudo, o gel de celulose bacteriana de celulose bacteriana tem custo estimado em U\$ 10,00 por aplicação. O gel de celulose bacteriana também pode ser usado para outras condições, como

refluxo vesicoureteral, em que os agentes de volume são a linha de frente do tratamento. O aumento da demanda pela substância reduziria o custo de mercado.

Estudos sugerem algum benefício de terapia de agentes de volume em populações especiais como aquelas mulheres com IUE após irradiação pélvica, em idosas e IUE persistente ou recorrente após cirurgia primária malsucedida.

Estudos avaliando agentes de volume demonstraram algum sucesso com a injeção para IUE recorrente. Em um estudo retrospectivo de 23 mulheres que receberam terapia com esferas de zircônio revestidas com carbono (Durasphere[®]) ou elastômero de polidimetilsiloxano (PDMS; Macroplastique[®]) após uma falha de tratamento cirúrgico com sling, os autores notaram uma taxa de cura de 34,8% em um acompanhamento médio de 10 meses e melhora nos resultados secundários. No geral, 92% dessas pacientes relataram benefício da terapia e os autores não relataram complicações⁽⁸⁷⁾.

Vinte mulheres com idade média de 84,5 anos foram selecionadas para receber injeção de hidrogel de poliacrilamida (PAHG; Bulkamid[®]). Uma diminuição estatisticamente significativa no número de absorventes foi observada até o 24º mês de acompanhamento apresentando uma melhora estatisticamente significativa na qualidade de vida⁽⁸⁸⁾.

Em outro estudo prospectivo multicêntrico selecionou um total de 46 mulheres com IUE grave submetidas a PAHG. Divididas entre mulheres com radioterapia pélvica anteriormente para doença oncológica ginecológica e mulheres sem radioterapia prévia. Em um acompanhamento médio de 12,4 meses, continência completa foi alcançada em 25% das pacientes com radioterapia prévia e em 36,4% das pacientes sem radioterapia prévia. Entretanto, perda urinária significativamente reduzida foi observada em ambos os grupos com melhora estatisticamente significativa de qualidade de vida e ambos os grupos e sendo uma boa alternativa para o perfil de pacientes com radioterapia prévia onde o tratamento cirúrgico com *sling* uretral poderia de demonstrar um desafio⁽⁸⁹⁾.

A terapia com gel de biopolímero é uma alternativa benéfica e valiosa. O uso de agente de volume natural como este tem se mostrado uma alternativa promissora para o tratamento da incontinência urinária de esforço em pacientes do sexo feminino. A maioria dos tratamentos para IUE são invasivos e grande parte dos pacientes persiste com a doença.

6 CONCLUSÃO



O uso de agente de volume natural, como o gel de polissacarídeo bacteriano, tem se mostrado uma alternativa promissora para o tratamento da incontinência urinária de esforço em pacientes do sexo feminino sendo uma opção valiosa para pacientes com cirurgias anteriores não curadas, idosas ou com radioterapia prévia.

O gel de polissacarídeo bacteriano se mostrou viável para uso na prática clínica com resultados encontrados semelhantes aos demais agentes de expansão utilizados no que se refere a melhora de qualidade de vida e diminuição de perda urinária sem ter apresentado complicações significativas.

REFERÊNCIAS

1. NELSON, H. D. *et al.* Screening for Urinary Incontinence in Women: A Systematic Review for the Women's Preventive Services Initiative. *Annals of Internal Medicine*, v.169, n.5, p.311-319, 2018.
2. FORD, A. A. *et al.* Mid-urethral sling operations for stress urinary incontinence in women (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v.1, n.7, p.1-235, 2017.
3. LIGHTNER, J. D. *et al.* Periurethral Bulking Agent Injection in the Treatment of Female Stress Urinary Incontinence. *Complications of Female Incontinence and Pelvic Reconstructive Surgery*, v.1, n.3, p.297-305, 2017.
4. SERATI, M. *et al.* Efficacy and safety of polydimethylsiloxane injection (Macroplastique[®]) for the treatment of female stress urinary incontinence: results of a series of 85 patients with ≥ 3 years of follow-up. *British Journal of Urology International*, v.123, n.2, p.353-359, 2019.
5. PATERSON-BEEDLE, M. *et al.* A cellulosic exopolysaccharide produced from sugarcane molasses by a *Zoogloea sp.* *Carbohydrate Polymers*, v.42, n.4, p.375-383, 2000.
6. PINTO, F. C. M. *et al.* Acute toxicity, cytotoxicity, genotoxicity and antigenotoxic effects of a cellulosic exopolysaccharide obtained from sugarcane molasses. *Carbohydrate Polymers*, v.137, n.10, p.556-560, 2016.
7. LIMA, S. V. C. *et al.* A new bulking agent to treat vesicoureteral reflux: An experimental study with early and long term results. *European Urology*, sup.1, v.1, p.e665, 2014.
8. LIMA, S. V. C. *et al.* The biocompatibility of a cellulose exopolysaccharide implant in the rabbit bladder when compared with dextranomer microspheres plus hyaluronic acid. *Urology*, v.85, n.6, p.1520.e1-6, 2015.
9. HAYLEN, B. T. *et al.* An International Urogynecological Association (IUGA)/ International Continence Society (ICS) Joint Report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourology and Urodynamics*, v.29, n.4, p.4-19, 2010.
10. BEDRETDINOVA, D. *et al.* Prevalence of Female Urinary Incontinence in the General Population According to Different Definitions and Study Designs. *European Urology*, v.69, n.2, p.256-264, 2016.
11. KOMESU, Y. M. *et al.* Epidemiology of mixed, stress, and urgency urinary incontinence in middle-aged/older women: the importance of incontinence history. *International Urogynecology Journal*, v.27, n.5, p.763-772, 2016.
12. JAHANLU, D.; HUNSKAAR, S. Type and severity of new-onset urinary incontinence in middle-aged women: the Hordaland Women's. *Neurourology and Urodynamics*, v.30, n.1, p.87-92, 2011.

13. MISHRA, G. D.; CARDOZO, L.; KUH, D. Menopausal transition and the risk of urinary incontinence: results from a British prospective cohort. *British Journal of Urology*, v.106, n.8, p.1170-1175, 2010.
14. RORTVEIT, G. *et al.* Urinary incontinence, fecal incontinence and pelvic organ prolapse in a population-based, racially diverse cohort: prevalence and risk factors. *Female Pelvic Medicine & Reconstructive Surgery*, v.16, n.5, p.278-283, 2010.
15. ENHORNING, G. Simultaneous recording of the intravesical and intraurethral pressures: a study on urethral closure and stress incontinent women. *Acta Chirurgica Scandinavica*, supl.276, p.1-68, 1961.
16. DELANCEY, J. O. Structural support of the urethra as it relates to stress urinary incontinence: the hammock hypothesis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v.170, n.16, p.1713-1720, 1994.
17. MOSTWIN, J. L. *et al.* Radiography, sonography and magnetic resonance imaging for stress incontinence: contributions, uses, and limitations. *Urologic Clinics of North America*, v.22, n.3, p.539-549, 1995.
18. DELANCEY, J. O. The pathophysiology of stress urinary incontinence and its implications for surgical treatment, *World Journal of Urology*, v.15, n.5, p.268-274, 1997.
19. PETROS, P. E.; SKILLING, P. M. Pelvic floor rehabilitation in the female according to the integral theory of female urinary incontinence: first report. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, v.94, n.2, p.264-269, 2001.
20. PETROS, P. E.; WOODMAN, P. J. The integral theory of continence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, v.19, n.1, p.35-40, 2008.
21. PETROS, P. E.; ULMSTEN, U. I. An integral theory of female urinary incontinence: experimental and clinical considerations. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, supl.153, n.190, p.7-31, 1990.
22. McGUIRE, E. J.; LYTTON, B. Pubovaginal sling procedure for stress incontinence. *Journal Urology*, v.119, n.1, p.82-84, 1978.
23. BLAIVAS, J. G.; OLSSON, C. A. Stress incontinence: classification and Stress incontinence: classification and surgical approach. *Journal Urology*, v.139, n.4, p.727-731, 1988.
24. McGUIRE, E. J.; CESPEDES, R. D.; O'CONNELL, H. E. Leak-point pressures. *Urologic Clinics of North America*, v.23, n.2, p.253-262, 1996.
25. BLAIVAS, J. G.; CHAIKIN, D. C. Pubovaginal fascial sling for the treatment of all types of stress urinary incontinence: surgical technique and long-term outcome. *Urologic Clinics of North America*, v.38, n.1, p.7-15, 2011.

26. TER MEULEN, H. *et al.* Effects of Macroplastique Implantation System for stress urinary incontinence and urethral hypermobility in women. *International Urogynecology Journal*, v.20, n.2, p.177-183, 2009.
27. CHONG, E. C.; KHAN, A. A.; ANGER, J.T. The financial burden of stress urinary incontinence among women in the United States. *Current Urology Reports*, v.12, n.5, p.358-362, 2011.
28. LESLEE, L. *et al.* Urinary incontinence management costs are reduced following Burch or sling surgery for stress incontinence. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v.211, n.2, p.171-177, 2014.
29. COYNE, K. S. *et al.* Urinary incontinence and its relationship to mental health and health-related quality of life in men and women in Sweden, the United Kingdom, and the United States. *European Urology*, v.61, n.1, p.88-95, 2012.
30. BRUBAKER, L. *et al.* The impact of stress incontinence surgery on female sexual function. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v.200, n.5, p.562.e1-7, 2009.
31. MENGERINK, B. B. *et al.* The Impact of Midurethral Sling Surgery on Sexual Activity and Function in Women With Stress Urinary Incontinence. *The Journal of Sexual Medicine*, v.13, n.10, p.1498-1507, 2016.
32. O'HALLORAN, T. *et al.* Urinary incontinence in young nulligravid women. *Annals of Internal Medicine*, v.157, n.2, p.87-93, 2012.
33. AGUILAR-NAVARRO, S. *et al.* The severity of urinary incontinence decreases health-related quality of life among community-dwelling elderly. *The Journals of Gerontology Biological Sciences*, v. 67, n.11, P.1266-1271, 2012.
34. BARENTSEN, J. A. *et al.* Severity, not type, is the main predictor of decreased quality of life in elderly women with urinary incontinence: a population-based study as part of a randomized controlled trial in primary care. *Health Qual Life Outcomes*, v.153, n.10, p.1-8, 2012.
35. AWKINS, K. *et al.* The prevalence of urinary incontinence and its burden on the quality of life among older adults with medicare supplement insurance. *Quality of Life Research*, v.20, n.5, p.723-732, 2011.
36. AGARWAL, A. *et al.* Does preoperative urodynamic testing improve surgical. *Korean Journal Urology*, v.55, n.12, p.821-827, 2014.
37. HOLROYD-LEDUC, J. M. *et al.* What type of urinary incontinence does this woman have? *JAMA*, v.299, n.12, p.1446-1453, 2008.
38. ZIMMERN, P.; KOBASHI, K. C.; LEMACK, G. E. Outcome measures for stress urinary incontinence treatment (OMIT): results of two Society of Urodynamics

- and Female Urology (SUFU) surveys. *Neurourology and Urodynamics*, v.29, n.11, p. 715-718, 2010.
39. ZEREN, M. F. *et al.* The comparison of urodynamic findings in women with various types of urinary incontinence. *International Brazilian Journal of Urology*, v.40, n.2, p.232-239, 2014.
40. ABRAMS, P. *et al.* *Incontinence*. Proceedings from the 3rd International Consultation on Incontinence. Paris: Health Publications; 2005.
41. FRANCO, A. V. M.; LEE, F.; MICHELLE, M. Is there an alternative to pad tests? Correlation of subjective variables of severity of urinary loss to the 1-h pad test in women with stress urinary incontinence. *BJU International*, v.102, n.5, p.586-590, 2008.
42. LOSE, F. *et al.* Outcome measures for research in adult women with symptoms of lower urinary tract dysfunction. Standardization Committee of the International Continence Society. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, v.80, n.11, p.981-985, 2001.
43. ABRAMS, P. *et al.* *Incontinence*. 5th International Consultation on Incontinence, Paris: Health Publications; 2012.
44. ABRAMS, P. *et al.* The standardisation of terminology of lower urinary tract function: the International Continence Society Committee on Standardisation of Terminology. *Journal of Urology and Nephrology*, v.114, n.1, p.5-19, 1988.
45. NAGER, C. W. *et al.* A randomized trial of urodynamics before stress incontinence surgery. *New England Journal of Medicine*, v.366, n.5, p.1987-1997, 2012.
46. AGUR, W. *et al.* Could the National Institute for Health and Clinical Excellence guidelines on urodynamics in urinary incontinence put some women at risk of a bad outcome from stress incontinence surgery? *BJU International*, v.103, n.5, p.635-639, 2009.
47. WINTERS, J. C. *et al.* Urodynamic studies in adults: AUA/SUFU guideline. *Journal Urology*, v.188, suppl. 6, p.2464-2472, 2012.
48. PATEL, A. K.; CHAPPLE, C. R. Urodynamics in the management of female stress incontinence which test and when? *Current Opinion in Urology*, v.18, n.4, p.359-364, 2008.
49. SUMMITT Jr, R. L. *et al.* Urinary incontinence: correlation of history and brief office evaluation with multichannel urodynamic testing. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v.166, n.6, p.1835-1849, 1992.
50. GORMLEY, E. A. *et al.* Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline. *Journal Urology*, v.188, n.6, p.2455-2466, 2012.

51. MURLESS, B. C. The injection treatment of stress incontinence. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v.45, n.1, p.67-73, 1938.
52. MAGGIORE, U. L.R. *et al.* Urethral bulking agents versus other surgical procedures for the treatment of female stress urinary incontinence: a systematic review and meta analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, v.189, n.6, p.48-54, 2015.
53. KIILHOLMA, P. J. *et al.* Complications of Teflon injection for stress urinary incontinence. *Neurourology Urodynamics*, v.12, n.2, p.131-137, 1993.
54. KIRCHIN, V. *et al.* Urethral injection therapy for urinary incontinence in women. *Cochrane Database System Reviews*, v.17, n.7, p.2286-2287, 2017.
55. GHONIEM, G. M.; MILLER, C. J. A systematic review and meta-analysis of Macroplastique for treating female stress urinary incontinence. *International Urogynecology Journal*, v.24, n.1, p.27-36, 2013.
56. LEE, P. E.; KUNG, R. C.; DRUTZ, H. P. Periurethral autologous fat injection as treatment for female stress urinary incontinence: a randomized double-blind controlled trial. *Journal Urology*, v.165, n.1, p.153-158, 2001.
57. GHONIEM, G.; BOCTOR, N. Update on urethral bulking agents for female stress urinary incontinence due to intrinsic sphincter deficiency. *Journal Urology Research*, v.1, n.1, p.1-7, 2014.
58. KOTB, A. F.; CAMPEAU, L.; CORCOS, J. Urethral bulking agents: techniques and outcomes. *Current Urology Reports*, v.10, n.5, p.396-400, 2009.
59. LIGHTNER, D. *et al.* A new injectable bulking agent for treatment of stress urinary incontinence: results of a multicenter, randomized, controlled, double-blind study of Dura sphere. *Urology*, v.58, p.12-15, 2001.
60. MAYER, R. D. *et al.* Multicenter prospective randomized 52-week trial of calcium hydroxylapatite versus bovine dermal collagen for treatment of stress urinary incontinence. *Urology*, v.69, n.5, p.876-880, 2007.
61. PALMA, P. C. *et al.* Massive prolapse of the urethral mucosa following periurethral injection of calcium hydroxylapatite for stress urinary incontinence. *International Urogynecology Journal and Pelvic Floor Dysfunction*, v.17, n.6, p.670-671, 2006.
62. LOSE, G. *et al.* An open multicenter study of polyacrylamide hydrogel (Bulkamid®) for female stress and mixed urinary incontinence. *Int Urogynecol J*, v.21, n.2, p.1471-1477, 2010.
63. KUHN, A. Where should bulking agents for female urodynamic stress incontinence be injected? *International Urogynecology Journal*, v.19, n.6, p.817-821, 2008.

64. CRITES, M. A.; GHONIEM, G. M. Bladder mass “collagenoma”. *International Urogynecology Journal*, v.22, n.5, p.621-623, 2011.
65. KUMAR, D.; KAUFMAN, M. R.; DMOCHOWSKI, R. R. Case reports: periurethral bulking agents and presumed urethral diverticula. *International Urogynecology Journal*, v.22, n.8, p.1039-1043, 2011.
66. MELO, F. A. D. *Contribuição ao estudo científico da produção de polissacarídeos extracelulares por Zoogloea sp em melaço de cana-de-açúcar*. [Dissertação]. Recife: Universidade Federal de Pernambuco. Departamento de Engenharia Química; 2003.
67. CASTRO, C. M. M. B. *et al*. Citotoxicidade de biopolímero de cana-de-açúcar. *Anais da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pernambuco*, v.49, n.2, p.119-123, 2004.
68. CORDEIRO-BARBOSA, F. A. *et al*. Use of a gel biopolymer for the treatment of eviscerated eyes: experimental model in rabbits. *Arquivos Brasileiro de Oftalmologia*, v.75, n.4, p.267-272, 2012.
69. FRAGOSO, A. S. *et al*. Dielectric study of the adhesion of mesenchymal stem cells from umbilical cord on a sugarcane biopolymer. *Materials Science: Materials in Medicine*, v.25, n.1, p.229-237, 2014.
70. PERTILE, R. A. N. *et al*. Interação de culturas celulares com suportes biopoliméricos para aplicações biomédicas. *Exacta*, v.5, n.2, p.343-352, 2007.
71. LEÃO, R. A. S. *et al*. Effect of sugarcane biopolymer gel injected in rabbit vocal fold. *Brazilian Journal Otorhinolaryngology*, v.80, n.3, p.220-225, 2014.
72. TEIXEIRA, F. M. F. *et al*. Spongy film of cellulosic polysaccharide as a dressing for aphthous stomatitis treatment in rabbits. *Acta Cirúrgica Brasileira*, v.29, n.4, p.231-236, 2014.
73. ALBUQUERQUE, P. C. V. C. *et al*. Comparative study of the areas of osteochondral defects produced in the femoral condyles of rabbits treated with gel of sugarcane biopolymer. *Acta Cirúrgica Brasileira*, v.26, n.5, p. 383-386, 2011.
74. LUCENA, R. G. *et al*. Experimental use of a cellulosic biopolymer as a new material for suburethral sling in the treatment of stress urinary incontinence. *International Brazilian Journal of Urology: Official Journal of the Brazilian Society of Urology*, v.41, n.6, p. 1148-1153, 2015.
75. MARTINS, A. G. S. *et al*. Wet dressing for hypospadias surgery. *International Brazilian Journal Urology*, v.39, n.3, p.408-413, 2013.
76. SILVEIRA, A. A. *et al*. Membrana de biopolímero da cana-de-açúcar: uma realidade como opção para correção da incontinência urinária. *Millenium*, v.46, n.19, p.81-85, 2014.

77. TAVARES, L. H. M. *et al.* Biopolymer sponge for high grade renal trauma: an experimental study in Rabbits. *Open J Urol*, v.4, n.1, p.1-6, 2014.
78. HOWARD, D. L.; MCGLYNN, A.; GREER, J. A. Complications of sling surgery for stress urinary incontinence among female military beneficiaries. *Journal of Women's Health*, v.27, n.6, p.830-835, 2018.
79. DE VRIES, A. M. *et al.* Complications of urethral bulking agents for stress urinary incontinence: an extensive review including case reports. *Female Pelvic Medicine & Reconstructive Surgery*, v.24, n.6, p. 392-398, 2017.
80. KOCJANCIC, E.; MOURAD, S.; ACAR, O. Complications of urethral bulking therapy for female stress urinary incontinence. *Neurourology and Urodynamics*, suppl.4, p.S12-20, 2018.
81. FONTAINE, F. *et al.* Agreement between simple catheter method and 3D transperineal ultrasound for assessing urethral length measurement before stress urinary incontinence treatment. *Neurourology and Urodynamics*, v.37, n.8, 2018, p.2875-2880.
82. VARDAR, E. *et al.* A bioactive injectable bulking material, a potential therapeutic approach for stress urinary incontinence. *Biomaterials*,v.206, n.6, p.41-48, 2019.
83. LIMA, S. V. C. *et al.* A new material to prevent urethral damage after implantation of artificial devices: an experimental study. *International Brazilian Journal of Urology*, v.43, n.2, p.335-344, 2017.
84. DAVIS, N. F.; KHERADMAND, F.; CREAGH, T. Injectable biomaterials for the treatment of stress urinary incontinence: their potential and pitfalls as urethral bulking agents. *International Urogynecology Journal*, v.24, n.6, p.913-919, 2013.
85. HUSSAIN, S. M.; BRAY, R. Urethral bulking agents for female stress urinary incontinence. *Neurourology and Urodynamics*, v.38, n.3, p.887-892, 2019.
86. ÜRE, I. *et al.* Subureteral injection with small-size dextranomer/hyaluronic acid copolymer: is it really efficient? *Biomed Research International*, v.1, n.12, p.1-6, 2016.
87. LEE, H. N.; LEE, Y. S.; HAN, J. Y. Transurethral injection of bulking agent for treatment of failed mid-urethral sling procedures. *International Urogynecology Journal*, v.21, n.12, p.1479-1483, 2010.
88. VECCHIOLI-SCALDAZZA, C. *et al.* Polyacrylamide Hydrogel (Bulkamid®) in Female Patients of 80 or More Years with Urinary Incontinence. *International Brazilian Journal of Urology*, v.40, n.2, p.37-43, 2014.
89. KRHUT, J. *et al.* Treatment of stress urinary incontinence using polyacrylamide hydrogel in women after radiotherapy: 1-year follow-up. *International Urogynecology Journal*, v.27, n.2, p.301-305, 2016.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Convidamos a Sra. para participar como voluntária da pesquisa “Gel de polissacarídeo para o tratamento da incontinência urinária de esforço em mulheres, que está sob a responsabilidade do pesquisador **Salvador Vilar Correia Lima**. Endereço: Av. Professor Moraes Rêgo, S/N - Departamento de Cirurgia Vasculare - Bloco A do Hospital das Clínicas - 5º Andar - Cidade Universitária - Recife - CEP 50740-600. Fone: (81) 2126-3649/ (inclusive ligações a cobrar) e-mail: salvador@ufpe.br

Este Termo de Consentimento pode conter alguns tópicos que a senhora não entenda. Caso haja alguma dúvida, pergunte à pessoa que está lhe entrevistando sobre tudo que está respondendo. Após ser esclarecida sobre as informações a seguir, caso aceite em fazer parte do estudo, rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa a Sra. não será penalizada de forma alguma. Também garantimos que a Senhora tem o direito de retirar o consentimento da sua participação em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Esta pesquisa tem como objetivo avaliar a eficácia do gel de polissacarídeo, um gel que será usado no tratamento da incontinência urinária de esforço Graus I e II em mulheres adultas, acima de 40 anos. Antes do procedimento será realizado exame de urina, pois você poderá necessitar de tratamento específico com antibiótico. Além disso, um exame de ultrassonografia do aparelho urinário também será realizado para detecção de quaisquer anormalidades que possam interferir no desfecho do estudo. Você também deverá fazer um estudo urodinâmico, para avaliar as pressões no interior da bexiga durante as diversas fases de micção.

Posteriormente, você será submetido ao tratamento com o gel de polissacarídeo. Você será levada ao bloco cirúrgico, anestesiada e será submetido a cistoscopia (exame feito por vídeo que permite a visualização da uretra, bexiga e óstios ureterais). Depois deste exame, será definida a área de injeção do gel de polissacarídeo.

Por tratar-se de um procedimento ambulatorial, você não será internada e será liberada após autorização médica. Um mês após o procedimento você deve comparecer ao Ambulatório de Urologia do HC/UFPE.

Rubricas

Todos os exames de imagens realizados serão fotografados ou filmados e arquivados. Sua identidade será preservada em todas as fases da pesquisa. Você será acompanhada por 12 meses, com visitas médicas trimestrais associados aos exames de urina, questionário ICQS e pad-test ou até que se estabeleça o tratamento da incontinência, ou seja, até que o grau de incontinência regrida ou seja extinguido. O ICQS é composto por três questões que

avaliam a frequência, a gravidade e o impacto da incontinência urinária, além de um conjunto de oito itens de auto-diagnóstico, relacionados às causas ou às situações de incontinência vivenciadas por você. Já o pad-test é um método diagnóstico usado para detectar e quantificar a perda urinária de acordo com o ganho de peso do absorvente durante o período do teste em condições padronizadas.

Caso haja insucesso aos 6 meses, ou seja, nenhum sinal de melhora através dos testes acima citados, será considerada a possibilidade de nova injeção, ou redirecionamento do tratamento para métodos terapêuticos alternativos, tais como: exercícios de fisioterapia pélvica e em último caso um procedimento cirúrgico invasivo com a utilização de “slings” que são materiais feitos de polipropileno.

Os riscos e as complicações estão relacionados ao procedimento endoscópico) necessário para a injeção do gel de polissacarídeo e por isso poderão sentir dificuldade de urinar ou apresentarem sangue na urina, bem como obstrução ureteral, lesão de uretra, lesão de bexiga e infecções relacionadas, no entanto, todas apresentam ocorrência muito baixa.

Na tentativa de minimizá-los ao máximo, o procedimento endoscópico será realizado por profissional qualificado. Caso alguma dessas complicações se desenvolvam, você será acompanhada pela equipe médica e tratada de acordo. Caso comprovada a eficácia do gel de polissacarídeo, o seu principal benefício será o de promover a continência urinária.

No caso de insucesso podem ser feitas reinjeções do gel de polissacarídeo, sem qualquer prejuízo. Essa prática é rotineira com a utilização de produtos similares.

Você terá direito aos resultados dessa pesquisa sempre que solicitado. As informações desta pesquisa serão divulgadas apenas em reuniões ou jornais científicos. O seu nome não será identificado, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa ficarão armazenados em computador pessoal, sob a responsabilidade do pesquisador responsável, no endereço acima informado, pelo período de 5 anos.

Informamos que durante a realização da cistoscopia serão necessários vídeos da região onde será injetado o gel de polissacarídeo. Para isto solicitamos a sua autorização ao final do documento.

Você não pagará nada para participar desta pesquisa. Quaisquer despesas para a sua participação na pesquisa (como por exemplo, as despesas com transporte e alimentação nos dias de atendimento/consulta) serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de despesas). Fica também garantida indenização em casos de danos decorrentes da participação na pesquisa. Além da indenização, você, bem como seus responsáveis, terá direito à assistência imediata e integral, no que se refere às complicações e danos decorrentes da pesquisa, previstos ou não no presente termo de consentimento.

O Comitê de Ética em Pesquisa é uma instância da UFPE que avalia e acompanha pesquisas envolvendo seres humanos, tendo como base primordial o bem estar dos indivíduos e populações envolvidos. Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br. O Comitê de Ética funciona diariamente de segunda e sexta-feira, no horário de 08:00 às 12:00.

Salvador Vilar Correia Lima
Pesquisador Responsável



CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIA

Eu, _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo: “Gel de polissacarídeo para o tratamento da incontinência urinária de esforço em mulheres” como voluntária. Fui devidamente informada e esclarecida pelo pesquisador sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade (ou interrupção de meu acompanhamento/assistência/tratamento). Após assinar, uma via deste documento ficará com o pesquisador e a outra será sua. O pesquisador responsável rubricará todas as páginas, colocando sua assinatura na última folha do presente documento.

Você aceita que a região da injeção seja fotografada/filmada? () Sim () Não



Local e data: _____

Assinatura _____ da _____ participante:

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite da voluntária em participar:

Nome: _____

Assinatura: _____

Nome: _____

Assinatura: _____

**APÊNDICE B – FICHA DE AVALIAÇÃO DO PACIENTE**

Nº.	Nome:	DN: ___/___/___	Sexo: () M () F
Antecedentes Familiares	() Sim _____ () Não	Grau	() I () II () III () IV
Fatores Desencadeantes	() Paridade () Cirurgia () Lesões do Nervo Pélvico/muscular () Irradiação () Outros	Fatores Promotores	() Disfunção Intestinal () Irritantes Dietéticos () Tipo de Atividade () Obesidade () Menopausa () Infecção () Medicamentos () Estado de doença pulmonar () Estado de doença psiquiátrica
Exames Solicitados	Data: ___/___/___ () Sumário de Urina () Urocultura () Ultrassonografia () Estudo Urodinâmico	Resultado dos Exames	Data: ___/___/___ Sumário de Urina: _____ Urocultura: _____ Ultrassonografia: _____ Estudo Urodinâmico: _____
Tratamento			
É a primeira tentativa de Tratamento? () Sim () Não			
Se Não, marque o tratamento que já foi realizado:	() tratamento clínico () cirurgia aberta () cirurgia endoscópica com injeção de Vantris® () cirurgia endoscópica com implante de outro material: _____ () outro:		
Material do Implante: () Gel de polissacarídeo () Vantris®			Data da Cirurgia ___/___/___

Data: ___/___/___ Médico Responsável: _____

FICHA DE REAVALIAÇÃO DO PACIENTE

Evolução Médica	
O paciente apresentou Complicações?	() Não apresentou nenhuma complicação. () Sim , apresentou: () Hematúria () disúria () Obstrução uretral () Disfunções vesicais transitórias () ITU () retenção urinária () outros:

Data: ___/___/___ Médico Responsável: _____

ANEXO A – PARECER CONSUBSTACIADO

PARECER CONSUBSTACIADO DA CONEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: GEL DE POLISSACARÍDEO PARA O TRATAMENTO DA INCONTINÊNCIA URINÁRIA DE ESFORÇO EM MULHERES.

Pesquisador: Salvador Vilar Correia Lima

Área Temática: Novos procedimentos terapêuticos invasivos;

Versão: 4

CAAE: 48601315.6.0000.5208

Instituição Proponente: Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Patrocinador Principal: CONS NAC DE DESENVOLVIMENTO CIENTIFICO E TECNOLOGICO
UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO

DADOS DO PARECER Número do Parecer: 1.432.780

Apresentação do Projeto:

Introdução:

A Incontinência Urinária (IU) feminina, na atualidade, tem suscitado interesse redobrado dos profissionais da saúde, em decorrência dos múltiplos fatores e consequências relacionadas a essa condição. Independentemente do tipo de IU apresentado, os profissionais que atuam na atenção à saúde da mulher, assim como os que pesquisam o tema, têm se preocupado em incrementar a qualidade de vida das mulheres incontinentes, face às repercussões sociais que esta condição acarreta no viver feminino de forma ampla, embaraçando seu desempenho no trabalho, na vida doméstica e nas relações afetivas e sexuais. Devido à existência de diferentes tipos e graus de incontinência urinária, portadores desta afecção apresentam sintomas e sinais comuns para cada tipo de incontinência. Infelizmente, pacientes que apresentam esses sintomas frequentemente são imprecisos em definir a natureza e a gravidade da perda urinária (Flisser & Blaivas, 2002). Por esse motivo, é fundamental que se faça o diagnóstico preciso da incontinência urinária e vários instrumentos podem ajudar no diagnóstico: • História clínica; • Exame físico; •

Exames complementares; • Teste do absorvente; • Diário miccional; • Resíduo pós-miccional; • Cistoscopia; • Avaliação radiológica; • Avaliação urodinâmica (SBU, 2006). Os sintomas de incontinência urinária são comuns nos idosos, mas acometem indivíduos de todas as idades e de ambos os sexos. A história da incontinência urinária deve informar aspectos relativos ao início dos sintomas, frequência, gravidade, hábito intestinal e impacto na qualidade de vida (Blatvas, 2000). Dentre as diferentes formas de avaliar a qualidade de vida, a melhor e mais segura são os questionários psicométricos e autoaplicáveis. Os questionários específicos em avaliar a Qualidade de Vida, em pacientes com incontinência urinária, traduzidos e validados para a língua portuguesa são o “King’s Heath Questionnaire” e o “International Consultation On Incontinence Questionnaire -Short Form” (ICIQ – SF) (Tamanini et al., 2003 e 2004). Os fatores de riscos que devem ser avaliados são: obesidade, paridade, fumo, ingestão de líquidos, medicamentos que atuam no sistema nervoso central e no trato urinário, hipostrogenismo e cirurgia pélvica prévia, como se pode observar na tabela 1. Outras condições que levam à incontinência, que devem ser investigadas, são: infecções do trato urinário, neoplasia vesical, litíase vesical, obstrução infravesical, fatores emocionais e sinais que podem sugerir doenças neurológicas (Rocha & Ribeiro, 2004). A incontinência urinária foi classificada em IU tipo I e tipo II hiper mobilidade uretral, tradicionalmente tratada com suspensão transvaginal, por via retropúbica, ou via anterior e IU tipo III ou insuficiência esfinteriana intrínseca tratada com técnica de sling, injeções de substâncias tais como gordura autóloga, teflon e colágeno (Winckler, 2004). A injeção de agentes expansores uretral (bulking agents) na submucosa

uretral é um método disponível para tratamento de incontinência urinária de esforço (IUE) causada por deficiência intrínseca do esfíncter (DIE). Embora os mecanismos não tenham sido totalmente esclarecidos, a efetividade do procedimento talvez resulte da expansão das paredes uretrais que permite melhor aproximação ou coaptação (Kershen, 2002). Consequentemente aumenta a resistência ao fluxo intraluminal e a continência é restaurada (Winters, 1995). Alternativamente as injeções podem ser efetivas por alongamento da uretra funcional. Com isso, há distribuição mais equilibrada da pressão abdominal ao longo da uretra proximal para resistir à abertura durante esforços (Monha, 1997). Os agentes produtores de volume uretral são tradicionalmente recomendados para tratamento da IUE causada apenas por DIE. Entretanto, há algumas evidências a sugerir que o procedimento possa ser usado para os casos que resultem em DIE combinada com hiper mobilidade uretral (Herschorn, 1997; Bent, 2000; Steele, 2000). A injeção uretral é um método minimamente invasivo, assistido por cistoscopia para tratamento da IUE. Pode ser realizado em ambiente de consultório, sob anestesia local e está associada à baixo risco de complicações. Por esses motivos o método é escolhido com frequência para mulheres que desejam evitar cirurgia ou que não sejam candidatas adequadas por outras questões de saúde. As injeções podem ser peri ou transuretrais. A abordagem transuretral é mais usada e permite uma aplicação mais precisa do agente de volume (Faerber, 1998; Schulz, 2004). Os agentes atualmente disponíveis aprovados para o uso nos Estados Unidos são tecido adiposo autólogo e alguns agentes sintéticos. Dentre os sintéticos destaca-se principalmente o Deflux® e o Vantris®.

Em geral, os índices de sucesso são inferiores aos da cirurgia, embora as taxas de cura ou de melhora da IUE em um ano variam entre 60 e 80% (Monga 1995; Bent, 2000; Lightner, 2002; Corcos, 2005). Uma das principais vantagens da injeção uretral é o baixo risco de complicações. Os efeitos colaterais são geralmente transitórios e incluem vaginite, cistite aguda e sintomas miccionais. Destes o mais comum é a retenção urinária por alguns dias após o procedimento. Entretanto o risco de retenção a longo prazo não é significativo. Mediante a grandiosidade do problema que acomete 200.000 mulheres/ano, determinando uma redução da qualidade de vida em virtude da perda urinária, a morbidade, o risco e o custo do tratamento cirúrgico, a opção por um o tratamento menos invasivo deve ser considerado como de primeira escolha.

2.2. Propósitos e hipóteses a serem testadas. A substância ideal para funcionar como um agente de preenchimento (ou implante de um agente expensor), deve ser biocompatível, não estimular reação do tipo corpo estranho, não causar alergias, não ser carcinogênico, não ser degradável, de fácil manipulação e apresentar relação custobenefício satisfatória. Acredita-se que o gel de polissacarídeo seja a substancia ideal, pois por ser composto por um polissacarídeo celulósico é um produto natural de fonte renovável, atóxico (Castro et al., 2004) que se destaca frente aos produtos usados atualmente no tratamento da incontinência urinária (Lima et al., 2011). O gel de polissacarídeo pode ser utilizado com o implante endoscópico diretamente no óstio ureteral situado no triângulo vesical, produzindo um efeito de preenchimento, pela expansão dos tecidos adjacentes a este óstio. A possibilidade de uma intervenção minimamente invasiva tal como uma cirurgia endoscópica diminui a morbidade relativa bem como o tempo de internação e recuperação cirúrgica e possivelmente a redução de custo para o tratamento da incontinência urinária (Läckgren et al., 2001; Capozza et al., 2004; Kirsch et al., 2003). Neste sentido, este estudo busca responder as seguintes questões: O tratamento endoscópico da incontinência urinária através de injeção suburetral do gel de polissacarídeo celulósico é uma opção eficaz de tratamento? O gel de polissacarídeo como um produto natural de síntese biológica e frente a sua biocompatibilidade terá um comportamento mais fisiológico do que os produtos sintéticos e assim será capaz de reduzir as complicações associadas a esta condição, como infecções urinárias repetitivas?

2.3. Escolha do agente de volume Com relação ao tratamento clínico, o tratamento endoscópico oferece a vantagem de evitar o uso prolongado de antibióticos e os problemas relacionados a esta prática, como uma maior aderência por parte dos participantes. Por outro lado, o tratamento cirúrgico convencional com o uso de sling tem como desvantagens o trauma e o conseqüente o tempo prolongado de internação e de recuperação pós-operatória. Sobre o uso de materiais de preenchimento, habitualmente denominados "bulking agent", pode-se afirmar que vários expansores foram testados. Inicialmente, empregou-se uma pasta de politetrafluoroetileno, cujo uso foi limitado pelo risco potencial de migração das partículas (Schulman et al., 1990; Joyner e Atala, 1997). O colágeno foi também testado, mas os resultados iniciais não são geralmente mantidos a médio e longo prazo, devido à absorção do material. Agentes expansores constituídos por silicone apresentam risco aumentado de reações

auto-ímmunes e, possivelmente, indução de malignidade. Nos Estados Unidos entre os vários agentes disponíveis para injeção uretral, habitualmente são utilizados: gordura autóloga, microesferas sintéticas com cobertura de carbono (Durasphere), partículas de hidróxiapatita de cálcio (Coaptite), copolímero de etileno de vinila (Tegress) e polidimetilsiloxano (Macroplastique). No entanto, além do custo extremamente elevado dos produtos sintéticos há ausência a longo prazo de estudos comparativos de longo prazo com esses agentes sintéticos deixando dúvidas relacionadas à eficiência (Chrouser 2004). A gordura autóloga, por sua vez, embora seja economicamente mais rentável, proporciona sucesso limitado no tratamento de IUE em razão de sua rápida degradação e reabsorção (Haab, 1997; Lee, 2001), necessitando reaplicações. Embora sejam muitas as possibilidades dos agentes expansores, existe muita controvérsia sobre qual melhor material e/ou técnica a ser utilizada. Aparentemente cada um dos diferentes agentes expansores apresenta vantagens e desvantagens que ainda estão sendo testados e amplamente estudados na tentativa de torna-los seguros, fácil de gerenciar e principalmente de baixo custo. Para pacientes de baixa renda, como os são, os atendidos no Ambulatório de Urologia do HC e da ampla rede de atendimento do SUS, a alternativa continua sendo a injeção de gordura autóloga, com sucesso de contenção urinária limitada devido à reabsorção ou dos materiais sintéticos Vantris® ou Deflux®. Esses dois últimos atualmente são amplamente utilizados como tratamento do refluxo vesicoureteral (RVA) e da incontinência urinária devido às suas características de “bulking agent” (Dmochowski et al., 2000; Olmedo et al., 2008; Ormaechea et al., 2008). O presente estudo escolheu o agente de volume conhecido como Vantris®, que embora possua um custo extremamente elevado, diferentes estudos apontam vantagens na sua utilização, como por exemplo: • Alta taxa de sucesso - 96,9% a 97,77% - com um volume médio de injeção entre 0,4 e 0,7 ml. Acompanhamento médio de até 54 meses (Chertin et al., 2013; Corbetta et al., 2014; Kocherov et al., 2014); • Efeito bulking de longa duração; • O Vantris demonstrou ser eficiente em graus elevados de refluxo: e também em casos complexos (Kocherov et al., 2014; Chertin et al., 2014; Ormaechea et al., 2010; Tekin et al., 2014); • Ausência de migração, de acordo com os relatórios de estudos realizados, devido, em grande medida, ao tamanho de suas macropartículas, cuja média é de 300 microns; • Material biocompatível: não imunogênico e não antigênico. Sua origem não animal reduz os riscos de alergia (Promedon, 2004/2005) • Hidrogel de grande fluidez, formado por macropartículas amorfas e flexíveis que podem ser injetadas por agulhas de 22G e 23G, permitindo uma ótima precisão da injeção.

2.4. Antecedentes científicos que justifiquem a pesquisa Como possível alternativa para os pacientes atendidos no HC, apresentamos o gel biopolimérico, formado basicamente por polissacarídeos e água. Apresenta a particularidade de ser formado por nanofibrilas de celulose com cerca de 700 nm de comprimento (polissacarídeo), carregadas por água destilada. Além disso, o gel de polissacarídeo não se decompõe em ultrassom e possui uma tendência natural de se aglomerar (dados não publicados). O gel biopolimérico de polissacarídeo foi utilizado em estudo pré-clínicos como “bulking agent” em cirurgias de olhos eviscerados (Cordeiro-Barbosa et al., 2012) e em refluxo vesicoureteral de coelhos (Lima et al., 2015). Em ambos os estudos o gel apresentou as mesmas vantagens dos produtos sintéticos utilizados para os mesmos fins, como resistência ao processo de degradação, indutor do remodelamento tecidual e se incorporou fisiologicamente à região do implante. Em estudos clínicos, a justificativa da pesquisa está alicerçada pela literatura médicocientífica que utiliza rotineiramente a membrana de biopolímero com a mesma composição do gel, inclusive em crianças. Por exemplo, um curativo feito a partir da membrana de biopolímero utilizado em cirurgias de hipospádia em crianças (Martins et al., 2013), cujos resultados afirmam que o grau de satisfação dos participantes que utilizaram tal curativo foi excelente. Em outro estudo clínico, foi utilizada a membrana de biopolímero no tratamento de perfurações crônicas do tímpano, estudo esse submetido e aprovado pela CONEP tanto para a Fase 1 quanto a Fase 2 (CAAE: 21109913.7.0000.5208). De acordo com o estudo da Fase 1, a membrana de biopolímero promoveu o fechamento da perfuração do tímpano, mostrando-se inovador, seguro, eficaz, efetivo, minimamente invasivo e de baixo custo (dados enviados para publicação). A fase 2 desse estudo também recebeu a aprovação da CONEP e os participantes dessa fase atualmente estão sendo recrutados. Neste sentido, a consistente fundamentação científica e a semelhança das características físico-químicas com produtos sintéticos já utilizados no mercado comprovam a segurança na utilização do gel de polissacarídeo no tratamento da Incontinência Urinária de Esforço (IUE), uma vez que este apresenta por sua vez, características químicas idênticas da

membrana já utilizada em estudos clínicos. Além disso, por se tratar de um gel fabricado a partir de uma matéria-prima regional, renovável e abundante no estado de Pernambuco, a cana de açúcar, possui baixo custo e o torna acessível à população carente e que sofre de IUE e que são diariamente atendidas no ambulatório de Urologia do Hospital das Clínicas da UFPE. Portanto o tratamento endoscópico, com injeção sub-ureteral do gel de polissacarídeo pode ser uma futura opção de primeira linha para o manejo da maioria dos casos de IUE em mulheres. Seria uma solução minimamente invasiva, alternativa à cirurgia convencional para casos onde cirurgia tradicional não pode ser realizada e de baixo custo. Além disso, de acordo com a descrição de um agente de aumento tissular ideal (Dmochowski & Appell, 2000), o gel de polissacarídeo reúne as características necessárias para obter um resultado seguro, eficiente e de longo prazo. Hipótese: A substância ideal para funcionar como um agente de preenchimento (ou implante de um agente expensor), deve ser biocompatível, não estimular reação do tipo corpo estranho, não causar alergias, não ser carcinogênico, não ser degradável, de fácil manipulação e apresentar relação custo-benefício satisfatória. Acredita-se que o gel de polissacarídeo seja a substância ideal, pois por ser composto por um polissacarídeo celulósico é um produto natural de fonte renovável, atóxico (Castro et al., 2004) que se destaca frente aos produtos usados atualmente no tratamento da incontinência urinária (Lima et al., 2011). O gel de polissacarídeo pode ser utilizado com o implante endoscópico diretamente no óstio ureteral situado no trígono vesical, produzindo um efeito de preenchimento, pela expansão dos tecidos adjacentes a este óstio. A possibilidade de uma intervenção minimamente invasiva tal como uma cirurgia endoscópica diminui a morbidade relativa bem como o tempo de internação e recuperação cirúrgica e possivelmente a redução de custo para o tratamento da incontinência urinária (Läckgren et al., 2001; Capozza et al., 2004; Kirsch et al., 2003). Neste sentido, este estudo busca responder as seguintes questões: O tratamento endoscópico da incontinência urinária através de injeção subureteral do gel de polissacarídeo celulósico é uma opção eficaz de tratamento? O gel de polissacarídeo como um produto natural de síntese biológica e frente a sua biocompatibilidade terá um comportamento mais fisiológico do que os produtos sintéticos e assim será capaz de reduzir as complicações associadas a esta condição, como infecções urinárias repetitivas? Critério de Inclusão: Mulheres adultas, acima de 40 anos e portadores de incontinência urinária de esforço, classificadas como grau I e II de acordo com o questionário ICQS e exame pad-test. Critério de Exclusão: Participantes com IUE grau III, ou seja, deficiência esfíncteriana intrínseca, obstrução infravesical de natureza mecânica, bexiga neurogênica factíveis de tratamento cirúrgico, síndrome de Prune Belli com instabilidade vesical. **Objetivo da Pesquisa:** Objetivo Primário: Avaliar o efeito do gel de polissacarídeo celulósico, como “bulking agent” no tratamento da incontinência urinária de mulheres adultas. Objetivo Secundário: • Estratificar o risco/gravidade dos participantes envolvidos no estudo, considerando o perfil sociodemográfico (vulnerabilidades sociais), o perfil epidemiológico (antecedentes familiares) e a condição clínica (de acordo com a idade e o grau de IUE); • Realizar acompanhamento e avaliação clínica em todas as etapas do protocolo de pesquisa e monitorar, por meio de questionário em ICQS e Padtest, os resultados do tratamento com gel de polissacarídeo quando comparado ao Vantris®

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Os riscos estão associados ao procedimento endoscópico (cistoscopia e injeção do gel de polissacarídeo ou do Vantris®). São eles: como obstrução ureteral, lesão de uretra, lesão de bexiga, infecções relacionadas aos procedimentos, vaginismo, ansiedade, dentre outros como, hematuria, disúria, disfunções vesicais transitórias e infecções do trato urinário). Na tentativa de minimizá-los ao máximo, o procedimento endoscópico será realizado por profissional qualificado. Os riscos relacionados à utilização do gel de polissacarídeo são mínimos, por ser constituído basicamente por polissacarídeo de celulose e água e ser um produto natural, atóxico, hipoalergênico e biocompatível (Castro et al., 2004; Lima et al., 2015a, b). A consistente fundamentação científica e a semelhança das características físico-químicas com um produto já utilizado no mercado (Vantris®) comprova a segurança na utilização do gel de polissacarídeo no tratamento da incontinência urinária de esforço, uma vez que este apresenta por sua vez, características químicas idênticas da membrana já utilizada em estudos clínicos. **Benefícios:** Os benefícios esperados estão relacionados às características do gel de polissacarídeo com relação ao processo de adsorção do gel ao tecido vesical, agindo como um agente expensor de baixo custo e que restaure a continência urinária de mulheres **Comentários e Considerações sobre a**

Pesquisa: Vide item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações". **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:** Vide item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações". **Recomendações:** Não se aplicam. **Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:** Resposta ao Parecer Consubstanciado nº 1.385.513:1. Quanto ao documento intitulado: "ANEXO1_TCLE_novo.docx": Quanto ao trecho "Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa "Gel depolissacarídeo para o tratamento da incontinência urinária de esforço em mulheres", considerando que a pesquisa é destinada apenas para mulheres, solicita-se que o trecho supracitado, assim como todo o TCLE seja corrigido a fim de destinar o convite da pesquisa apenas às participantes. **RESPOSTA:** Pendência atendida e apresentada no TCLE.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

Na página 1 de 2, no item "Informações sobre a pesquisa", lê-se: "Você será acompanhada por 12 meses, com visitas médicas trimestrais associados aos exames de urina, questionário ICQS e pad-test ou até que se estabeleça o tratamento da incontinência, ou seja, até que o grau de incontinência regrida ou seja extinguido." No entanto, no documento intitulado:

"PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_55220.pdf", lê-se: "Será considerado como desfecho primário a melhora do grau de incontinência ou o seu desaparecimento, 12 meses após a realização do procedimento endoscópico. CASO HAJA INSUCESSO AOS 6 MESES, OU SEJA, NENHUM SINAL DE MELHORA ATRAVÉS DOS TESTES ACIMA CITADOS, SERÁ CONSIDERADA A POSSIBILIDADE DE NOVA INJEÇÃO, OU REDIRECIONAMENTO DO TRATAMENTO". Solicita-se que a informação sobre o redirecionamento do tratamento ou possibilidade de nova injeção seja descrita no TCLE, para que a participante esteja consciente de todos os procedimentos da pesquisa (Resolução CNS nº 466 de 2012, item IV.3.a).

RESPOSTA: Pendência atendida e apresentada no TCLE.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

a) Não há menção no TCLE, sobre os métodos terapêuticos alternativos. Solicita-se descrever de forma clara os métodos alternativos a participante de pesquisa, conforme preconizado na Resolução CNS nº 466 de 2012, item IV.4.a.

RESPOSTA: Pendência atendida e apresentada no TCLE.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

b) Na página 2 de 2, lê-se: "Fica também garantida indenização em casos de danos decorrentes da participação na pesquisa. Além da indenização, você, bem como seus responsáveis, terá direito à assistência integral, INCLUINDO ACOMPANHAMENTO MÉDICO, gratuitamente financiados pelo patrocinador desta pesquisa". Solicita-se a retirada do trecho "incluindo acompanhamento médico", para que o tipo de assistência prestada a participante não se limite a assistência médica, mas que, se necessária, haja outro tipo de assistência. Assim, solicita-se que o trecho passe a ter seguinte redação: "Além da indenização, você, bem como seus responsáveis, terão direito à assistência IMEDIATA E integral no que se refere às complicações e danos decorrentes da pesquisa, previstos ou não no termo de consentimento (Resolução CNS nº 466 de 2012, item II.6). **RESPOSTA:** Pendência atendida e apresentada no TCLE.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

2. Quanto ao documento intitulado: "Protocolo_Gel_Vantris_Incontinencia_Urinaria_novo.doc:

a) Na página 3 de 41, no item "Resumo": lê-se: "Após o procedimento, todas as participantes serão acompanhadas ao ambulatório de Urologia do HC/UFPE e deverão comparecer à visitas médicas 1 mês após o procedimento." A fim de melhor esclarecer as participantes de todos os procedimentos previstos no estudo, solicita-se acrescentar esta informação no TCLE (Resolução CNS nº 466 de 2012, item IV.3.a) **RESPOSTA:** Pendência atendida e apresentada no TCLE.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

b) Na página 12 de 41, no item "Métodos", lê-se: "Um exame de ultrassonografia do aparelho urinário também será realizado para detecção de quaisquer anormalidades que possam interferir no desfecho do estudo. Além disso, todas as participantes deverão realizar um estudo urodinâmico, o qual consiste na avaliação das pressões no interior da bexiga durante as diversas fases da micção". A fim de melhor esclarecer as participantes de todos os procedimentos previstos no estudo, solicita-se acrescentar esta informação no TCLE.

(Resolução CNS nº 466 de 2012, item IV.3.a) RESPOSTA: Pendência atendida e apresentada no TCLE.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

c) Na página 16 de 41, no item "RISCOS E BENEFÍCIOS", lê-se: "Os riscos relacionados à utilização do gel de polissacarídeo são mínimos, por ser constituído basicamente por polissacarídeo de celulose e água e ser um produto natural, atóxico, hipoalergênico e biocompatível.". Solicita-se que mesmo descritos pelo pesquisador como "mínimos", os riscos inerentes ao uso do gel sejam descritos tanto no protocolo de pesquisa como no TCLE (Resolução CNS nº 466 de 2012, item IV.b).

RESPOSTA: Pendência atendida e apresentada no protocolo de pesquisa (página: 16) e no TCLE.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

2. Quanto ao documento intitulado: "PB INFORMAÇÕES BÁSICAS DO PROJETO_55220.pdf", no item "Outras informações, justificativas ou considerações a critério do pesquisador" lê-se: "O presente projeto recebeu auxílio financeiro no valor global de R\$45.000,00 para investimento em pesquisa utilizando o gel de polissacarídeo como agente expansor ou "bulking agent". Processo: 457289/2014-7 e Chamada: MCTI/CNPQ/Universal 14/2014 - Faixa C - até R\$ 120.000,00". No entanto, neste mesmo documento no item "resumo", lê-se: "A POLISA BIOPOLÍMEROS PARA SAÚDE LTDA é uma Empresa de Pesquisa, Desenvolvimento, Inovação Tecnológica, Produção e Comercialização de Polímeros de Cana-de-Açúcar e seus Produtos, incubada pela Incubatec-UFRPE E ESTÁ PATROCINANDO ESTA PESQUISA". Solicita-se, desta forma, esclarecimentos quanto ao patrocinador da pesquisa, uma vez que o pesquisador recebeu apoio financeiro do CNPQ e a POLISA declara-se patrocinadora do protocolo, inclusive com assinatura na folha de rosto.

RESPOSTA: A POLISA Biopolímeros para a Saúde Ltda é patrocinadora do protocolo e irá fornecer os produtos médicos necessários à correta realização científica e ética em pesquisa, não havendo qualquer ônus neste aspecto para o Pesquisador e Sujeitos da Pesquisa. Em casos de despesas decorrentes da participação no estudo, as mesmas serão de responsabilidade da mesma. Conforme o documento intitulado: Declaração de Responsabilidade do Patrocinador. O Apoio financeiro do CNPq será exclusivamente utilizado para a aquisição das ampolas de Vantris, material considerado atualmente padrão ouro no tratamento da incontinência urinária.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

Considerações Finais a critério da CONEP:

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: Protocolo aprovado.

**ANEXO B – QUESTIONÁRIO ICQS**

Paciente: _____ **Data:** _____

Muitas pessoas perdem urina alguma vez. Estamos tentando descobrir quantas pessoas perdem urina e o quanto isso as aborrece. Ficaríamos agradecidos se você pudesse nos responder às seguintes perguntas, pensando em como você tem passado, em média nas ÚLTIMAS QUATRO SEMANAS.

1. Data de nascimento: ____/____/____ (dia / mês / ano)
2. Sexo: feminino () masculino ()
3. Com que frequência você perde urina? (assinale uma resposta)

Nunca () 0
Uma vez por semana ou menos () 1
Duas ou três vezes por semana () 2
Uma vez ao dia () 3
Diversa vezes ao dia () 4
O tempo todo () 5

4. Gostaríamos de saber a quantidade de urina que você pensa que perde (assinale uma resposta):
Nenhuma () 0
Uma pequena quantidade () 2
Uma moderada quantidade () 4
Uma grande quantidade () 6

5. Em geral quanto que a perda de urina interfere na sua vida diária. Por favor, circule o número de 0 (não interfere nada) e 10 (interfere muito)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Não interfere

Interfere muito

ICQS- Score: Soma dos resultados 3 + 4 + 5 = _____

6. Quando você perde urina? (Por favor assinale todas as alternativas que se aplicam a você)

Nunca ()
Perco antes de chegar ao banheiro ()
Perco quando tusso ou espirro()
Perco quando estou dormindo()
Perco quando estou fazendo atividades físicas ()
Perco quando terminei de urinar e estou me vestindo ()
Perco sem razão óbvia ()
Perco o tempo todo ()



ANEXO C – TESTE DO ABSORVENTE (*Pad Test*)

Este é um teste que serve para quantificar a sua perda urinária.

Você vai encher a bexiga e realizar algumas atividades provocativas para que se possa quantificar sua perda urinária mediante essas situações.

Instruções:

Esvazie a bexiga antes de iniciar o teste

Beba 500 ml água

Aguarde 30 minutos sentado

Caminhar por 30 minutos

Correr por 1 minuto

Agachar e levantar 10 vezes

Sentar e levantar de uma cadeira 10 vezes

Tossir 10 vezes

Lavar as mãos por 01 minuto

Peso inicial do absorvente_____ gramas

Peso final do absorvente_____ gramas

Resultado_____ grama