



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juíza de Direito Dra. Maria Isabela Freire Cardoso

PROCESSO Nº.: 501597890201981304338

SECRETARIA: UJ - 2º JD

COMARCA: Montes Claros

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: C. M. F.

IDADE: 25 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento (MIRABEGRONA - MYRBETRIC) 50MG

DOENÇA(S) INFORMADA(S): CID 10 N 31.9 Q 05.9

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Meningomielocele, hidrocefalia, espinha bífida não especificada e disfunção neuromuscular.

REGISTRO DO PROFISSIONAL PRESCRITOR: CRMMG 44.394 e 56.636

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2019.0001577

II – PERGUNTAS DO JUÍZO: Requisita-se informações acerca do medicamento pretendido, a patologia apresentada, bem como sobre o tratamento prescrito e a competência para o seu fornecimento.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme documentos médicos datados de 23/08/2018, 11/10/2018, trata-se de CMF, 25 anos, com **história de mielomeningocele**, operada com 72 horas de vida, **hidrocefalia**, sem necessidade de válvula de derivação ventrículooperitoneal. Em **acompanhamento no Hospital Sarah Kubsticheck**, de Belo Horizonte **desde 2006**. Em uso de marcha com órtese de tornozelo-pé bilateral e **cateterismo vesical a cada 4 horas para bexiga neuropática**. Prescrição de Mirabegrona para bexiga neurogênica devido a efeitos colaterais de náuseas, cefaléia, tonteira, prisão de ventre em decorrência do uso de oxibutinina.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

A incontinência urinária (IU) caracteriza-se por perda de urina de modo involuntário. A capacidade adequada de continência urinária, é obtida pela ação conjunta e harmoniosa de **estruturas do assoalho pélvico, que inclui músculos, nervos parassimpáticos simpáticos e somáticos que suportam a bexiga, útero e reto. O comprometimento dessas estruturas com alterações da musculatura do assoalho pélvico, especialmente do músculo detrusor, e incompetência/obstrução da uretra, culminam em perda involuntária de urina, de forma transitória ou não.**

A IU é uma condição que afeta dramaticamente a qualidade de vida, comprometendo o bem-estar físico, emocional, psicológico, social e econômico, podendo acometer indivíduos de todas as idades, de ambos os sexos e de todos os níveis sociais e econômicos. Existe consenso que a IU é responsável por grande constrangimento social, capaz de determinar em alguns casos, quadros de depressão, perturbação do sono, interferência na vida sexual, isolamento social, estresse, baixa autoestima, exclusão e/ou redução das atividades físicas que culminam em mudanças do hábito e qualidade de vida do paciente.

Inúmeras **situações podem levar a IU. A identificação da etiologia é essencial para o tratamento adequado.** De maneira geral, a presença de IU **pode ser dividida de acordo com a etiologia em neurogênica (ex. lesão medular, trauma recerbral ou medular, esclerose múltipla, acidente vascular cerebral) e não neurogênica (ex. hiperatividade detrusora, insuficiência intrínseca do esfíncter uretral, cirurgias da próstata).** **A bexiga neurogênica engloba as disfunções vesico-esfinterianas associadas as doenças neurológicas centrais e periféricas, a incidente ou a alguma questão congênita, como a mielomeningocele.** Pode decorrer de deficiência ligada ao cérebro, à medula espinhal ou aos nervos ligados à bexiga ou ao esfíncter urinário. **São descritos dois tipos de bexiga neurogênica: a hipoativa, quando há**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

incapacidade de se contrair e pode haver retenção da urina; e a hiperativa, quando é flácida e esvaziada por reflexos incontroláveis.

Seu diagnóstico baseia-se em critérios clínicos da queixa de perda de urina e do exame físico, além dos exames complementares. O uso de ultrassonografia pode ser útil para determinar o volume do resíduo miccional e a anatomia do sistema urinário, assim como a espessura da parede da bexiga. O estudo urodinâmico é essencial para verificar pressões de enchimento, esvaziamento e avaliação da complacência.

O tratamento deve ser dirigido, em primeiro lugar, no sentido da preservação do trato urinário como um todo e, a seguir, ao restabelecimento da dinâmica de enchimento e esvaziamento vesical. Dentre os tratamentos, podem ser usadas sondas para controle da expulsão do líquido, medicamentos, para relaxamento ou controle do órgão, e cirurgia. Se a investigação básica apontar para a existência de um trato superior sem dilatações e ausência de refluxo vésico-ureteral, medidas devem ser tomadas no sentido de minimizar ou eliminar a incontinência urinária. Essas medidas devem ser, preferencialmente, de natureza não-invasiva. No tratamento da bexiga neurogênica as medidas clínicas como o cateterismo vesical intermitente é uma ferramenta importante na prevenção da lesão renal. A fisioterapia embora de fundamental relevância, não deveser instituída como medida terapêutica isolada. O tratamento medicamentoso com drogas anticolinérgicas e agonista dos receptores beta-3 adrenérgicos deve ser iniciado com o intuito de diminuir as contrações vesicais. A toxina botulínica também pode ser uma arma eficaz e extremamente importante no tratamento desta entidade. De acordo com o guideline da Associação Americana de Urologia, a diretriz da Sociedade Brasileira de Urologia: o tratamento da bexiga hiperativa tem três linhas:

- Primeira linha de tratamento: reeducação comportamental com medidas



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

comportamentais incluindo **treinamento vesical, estratégias de controle vesical, controle da ingestão de líquidos e treinamento dos músculos do assoalho pélvico**. É um método seguro e reversível, não necessitando de equipamentos especiais, exigindo participação ativa do paciente. Deve estabelecer mudanças dos hábitos de vida como realização de diário miccional; reeducação vesical com estratégias para o controle do desejo miccional, criando um ritmo miccional frequente; exercícios do assoalho pélvico (com ou sem biofeedback); orientações para dieta e ingestão hídrica, além de perda de peso, controle da obesidade, diminuição do uso da cafeína.

- **Segunda linha de tratamento: medicamentos (antimuscarínicos e o agonista beta 3)** com ou sem associação às medidas comportamentais. A **oxibutinina juntamente com o tolterodine são considerados fármacos de primeira escolha**. Devem ser usados com cuidado nos casos de obstrução infravesical pela possibilidade de precipitarem retenção urinária. Embora superiores ao placebo, **muitas vezes não são tolerados em virtude dos efeitos colaterais, tais como obstipação, boca seca, visão borrada e estados confusionais com delirium principalmente em idosos, que podem levar ao abandono do tratamento em grande parte dos pacientes**. São contraindicados em pacientes que apresentam glaucoma de ângulo fechado. Para estes, uma boa opção é o uso do agonista beta 3 mirabegron cujo mecanismo de ação causa relaxamento do detrusor (músculo que contraído expulsa a urina da bexiga) durante a fase de enchimento vesical.- **Terceira linha de tratamento: a persistência dos sintomas após 8 a 12 semanas de tratamento comportamental ou após 4 a 8 semanas de tratamento com antimuscarínico é considerada refratariedade**. Pacientes refratários ou que apresentaram efeitos colaterais aos antimuscarínicos são candidatos à injeção de toxina botulínica tipo A no detrusor, estimulação periférica do nervo tibial ou neuromodulação sacral. A injeção intravesical de toxina



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

botulínica (BTX) consiste na alternativa de escolha já demonstra **bons resultados e resposta semelhante aos agentes antimuscarínicos sem os efeitos colaterais, porém com maior índice de retenção urinária.** Em adultos a BTX demonstra melhora de algumas medidas urodinâmicas após 30 dias no tratamento da obstrução funcional da saída da bexiga na disfunção neurogênica. **A necessidade de reinjeção do BTX-A é uma desvantagem significativa; uma esfínterectomia pode, portanto, ser uma opção de tratamento mais eficaz para diminuir a pressão da bexiga a longo prazo.** A estimulação neural, maioria dos estudos sobre estimulação periférica do nervo tibial são observacionais. O protocolo mais utilizado é a estimulação de 30 minutos uma a duas vezes por semana durante 12 semanas. Há redução da frequência, dos episódios de incontinência e da noctúria. Pacientes selecionados para esta modalidade devem ser orientados quanto à assiduidade às sessões e possibilidade de sensação dolorosa no local da estimulação. A neuromodulação sacral está indicada para casos refratários com sintomas severos de bexiga hiperativa. O mecanismo de ação da neuromodulação sacral não é bem conhecido. Estudos demonstram que a estimulação das raízes sacrais induz reflexos vesicais excitatórios e inibitórios, dependendo da intensidade e frequência da estimulação. Estudos com seguimento de longo prazo (5 anos) mostram resposta clínica superior a 50% em até 68% dos pacientes com IU de urgência e de 56% para o grupo com aumento de frequência urinária.

No Sistema Único de Saúde (**SUS**) **não existem Protocolo Clínico ou Diretriz Terapêutica que aborde o tratamento da IU da bexiga neurogênica.** Entretanto, o **Projeto Diretrizes da Associação Médica Brasileira e do Conselho Federal de Medicina apresenta diretriz específica para o tratamento da IU, conforme parâmetros da diretriz da Sociedade Brasileira de Urologia.** Assim o **tratamento no SUS, prevê a reeducação comportamental** está disponível desde a atenção primária, com matriciamento



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

por serviços especializados, principalmente de urologia, ginecologia e geriatria; o uso de injeção de toxina botulínica tipo A no detrusor; e várias modalidades de cirurgias. As cirurgias, incluem técnicas por via abdominal ou vaginal com o uso de sling, todas elas com bons resultados conforme dados da literatura, porém a literatura ainda não consegue fornecer evidências robustas em favor de qualquer uma das opções de tratamento cirúrgico na bexiga neurogênica de causa congênita.

A droga Mirabegrona é um agonista dos receptores adrenérgicos beta-3, que funciona ligando-se aos receptores beta-3 encontrados nas células musculares da bexiga e ativando-os e resultando em relaxamento dos músculos da bexiga. Estima-se que isso aumenta a capacidade da bexiga e altera a forma como se contrai, o que, por sua vez, resulta em altera o número de contrações e, portanto, diminui as micções involuntárias. Segundo a ANVISA **é indicado para o tratamento sintomático da urgência miccional, aumento da frequência de micções e incontinência de urgência em adultos com síndrome da bexiga hiperativa.** É contraindicado para uso por pessoas com hipersensibilidade ao princípio ativo ou a quaisquer dos excipientes e menores de 18 anos. Essa droga **não foi efetivamente avaliada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) que encerrou o processo de sua avaliação, em 09/03/2018 a pedido do demandante.** Assim essa droga **não faz parte da RENAME e não está incluída no arsenal de opções terapêuticas para o tratamento da IU no SUS.**

Estudos fase 2 e 3 compararam mirabegrona no tratamento da bexiga hiperativa com placebo e antimuscarínicos. As revisões sistemáticas que avaliaram esses estudos mostraram que o mirabegrom é um tratamento eficaz para pacientes com sintomas de armazenamento do trato urinário inferior / bexiga hiperativa, proporcionando uma redução da incontinência, urgência e frequência; uma melhoria do volume anulado com uma melhoria



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

ligeira, mas estatisticamente significativa, da **noctúria**; com um **bom perfil de segurança em relação ao placebo e o tolterodine**. Esses achados devem ser considerados para o planejamento do tratamento de pacientes com bexiga hiperativa. Quando as revisões compararam o **mirabegrona versus monoterapias antimuscarínicas e terapias combinadas, os resultados mostraram que o alívio dos principais sintomas da bexiga hiperativa produzidos pelo mirabegrom é significativamente melhor do que o placebo, e semelhante a uma gama de antimuscarínicos comuns, com o benefício de significativamente menos efeitos colaterais anticolinérgicos**. O tratamento combinado de solifenacina com mirabegrom parece proporcionar um benefício de eficácia em comparação a monoterapia do mirabegrom, porém com os efeitos colaterais esperados de antimuscarínicos individuais. Entretanto tais estudos apresentam limitações que incluíram variações entre os ensaios na definição de determinados parâmetros e heterogeneidade dos dados disponíveis. Portanto, **o mirabegrom tem potencial para ser uma opção terapêutica alternativa para o controle da bexiga hiperativa**.

Conclusão: trata de paciente de **25 anos, com história de mielomeningocele, hidrocefalia, e bexiga neuropática. Em acompanhamento no Hospital Sarah Kubstichek desde 2006, em uso de órtese de tornozelo-pé bilateral e cateterismo vesical a cada 4 horas para bexiga neuropática. Prescrição de Mirabegrona em 2018 pelo Sarah para bexiga neurogênica devido a efeitos colaterais de náuseas, cefaléia, tonteira, prisão de ventre em decorrência do uso de oxibutinina.**

A mirabegrona é um agonista beta 3 não está disponível no SUS. As evidências existentes e as diretrizes internacionais e nacionais indicam que o mirabegrom tem potencial para ser opção terapêutica alternativa para o controle da bexiga hiperativa em pacientes refratários ou intolerantes aos antimuscarínicos.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

O **SUS oferece outras terapêuticas** que também apresentam **bom resultados** terapêuticos como terapia comportamental; fisioterapia, toxina botulínica e cirurgia, **sendo a toxina botulínica alternativa para pacientes intolerantes a antimuscarínicos**, mas que parece não se aplicar bem ao caso em tela, pela necessidade de frequentes reinjeções, comprometendo ainda mais sua qualidade de vida.

III – REFERÊNCIAS:

1) Nardi AC, Nardozza Jr. A, Fonseca CEC, Bretas FFH, Truzzi JCCI, Bernardo WM. **Diretrizes urologia AMB**. Rio de Janeiro, 2014: SBU - Sociedade Brasileira de Urologia, 2014. 382P. Disponível em:

http://sbu-sp.org.br/wp-content/uploads/2016/02/Livro_Diretrizes_Urologia.pdf.

Braz MP, Lima SVC, Barroso Jr UO, Projeto Diretrizes Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina Bexiga Neurogênica na Infância. Brasília, 2006. 8p. Disponível em: https://diretrizes.amb.org.br/_BibliotecaAntiga/bexiga-neurog%C3%Aanica-na-infancia.pdf.

2) Syan R Brucker BM. Guideline of guidelines: urinary incontinence. **BJU Int** 2016; 117: 20–33. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/bju.13187>.

3) Tribunal de Justiça do Ceará Núcleo de Apoio Técnico ao Judiciário. Nota técnica nº 58. Fortaleza, 2017. 6p. Disponível em: <https://www.tjce.jus.br/wp-content/uploads/2017/11/MIRABEGRONAMYRBETRIC%C2%AE-PARA-TRATAMENTO-DE-BEXIGA-NEUROG%C3%8ANICA.pdf>.

4) Rai BP, Cody JD, Alhasso A, Stewart L. Anticholinergic drugs versus non-drug active therapies for non-neurogenic overactive bladder syndrome in adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2012, Issue 12. Art. No.: CD003193. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003193.pub4/epdf/full>

5) Sebastianelli A, Russo GI, Kaplan SA, McVary KT, Moncada I, Gravas S, Chapple C, Morgia G, Serni S, Gacci M. Systematic review and meta-analysis on the efficacy and tolerability of mirabegron for the treatment of storage lower urinary tract



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

symptoms/overactive bladder: Comparison with placebo and tolterodine. **Int J Urol** 2018; 25 (3): 196-205. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/iju.13498>.

6) Kelleher C, Hakimi Z, Zur R, Siddiqui E, Maman K, Aballéa S, Nazir J, Chapple C. Efficacy and Tolerability of Mirabegron Compared with Antimuscarinic Monotherapy or Combination Therapies for Overactive Bladder: A Systematic Review and Network Meta-analysis. **Eur Urol.** 2018; 74(3):324-333. Disponível em: [https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838\(18\)30201-X/pdf](https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838(18)30201-X/pdf).

7) Chen HL, Chen TC, Chang HM, Juan YS, Huang WH, Pan HF, Chang YC, Wu CM, Wang YL, Lee HY. Mirabegron is alternative to antimuscarinic agents for overactive bladder without higher risk in hypertension: a systematic review and meta-analysis. **World J Urol.** 2018; 36(8):1285-97. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29556972>.

8) Ministério da Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. CONITEC. Relatório de recomendação Agosto/2019. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Incontinência Urinária Não Neurogênica Brasília, 2019. 119p. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_Incontincia_Urinria_no_Neurognica_CP_47_2019.pdf.

9) Rocha FET, Gomes CM. Bexiga neurogênica. In: **Urologia Fundamental**. Disponível em: http://www.saudedireta.com.br/docsupload/1331413964Urologia_cap27.pdf.

10) Utomo E, Groen J, Blok BFM. Surgical management of functional bladder outlet obstruction in adults with neurogenic bladder dysfunction. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 5. Art. No.: CD004927. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004927.pub4/epdf/full>.

IV – DATA:

03/12/2019

NATJUS TJMG



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282