Data: 04/10/2014

Nota Técnica 015/2014

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	X

Solicitante:

Dra. Cláudia Luciene Silva Oliveira, Juíza de Direito da 6ª Unidade Jurisdicional Cível Belo Horizonte.

Processo: 9070537.65.2014.813.0024

Ré: UNIMED Belo Horizonte

Tema: Toxina Botulinica (Botox®) em paciente portador de bexiga neurogênica devido dano da coluna vertebral secundária a cirurgia de hérnia de disco

.Sumário

RESUMO EXECUTIVO 2
Pergunta encaminhada: 2
Contexto 3
Recomendação 4
PERGUNTA CLÍNICA ESTRUTURADA 5
DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA 6
RESULTADOS DA REVISÃO DE LITERATURA 6
Cobertura pelo SUS 10
COBERTURA PELA SAÚDE SUPLEMENTAR 11

RESUMO EXECUTIVO

Pergunta encaminhada:

TRIBUNAL DE JUSTIÇA DE MINAS GERAIS
PODER JUDICIÁRIO
BELO HORIZONTE
06ª UNIDADE JURISDICIONAL CÍVEL
RUAPADRE ROLIM, 424, SANTA EFIGÊNIA, BELO HORIZONTE - MG, FONE: (31) 3289-9300

DECISÃO EM PEDIDO DE URGÊNCIA
PROCESSO: 9070537.65.2014.813.0024 - Procedimento do Juizado Especial Cível

PROMOVENTE(S):
LEONARDO MODESTO COSTA
ROSANGELA RESENDE COSTA

PROMOVIDO(S):
UNIMED BELO HORIZONTE

Tendo em vista as alegações iniciais, oficie-se ao NAT'S solicitando parecer técnico sobre o caso, encaminhando-se a petição inicial e documentos.

BELO HORIZONTE, 22 de Outubro de 2014

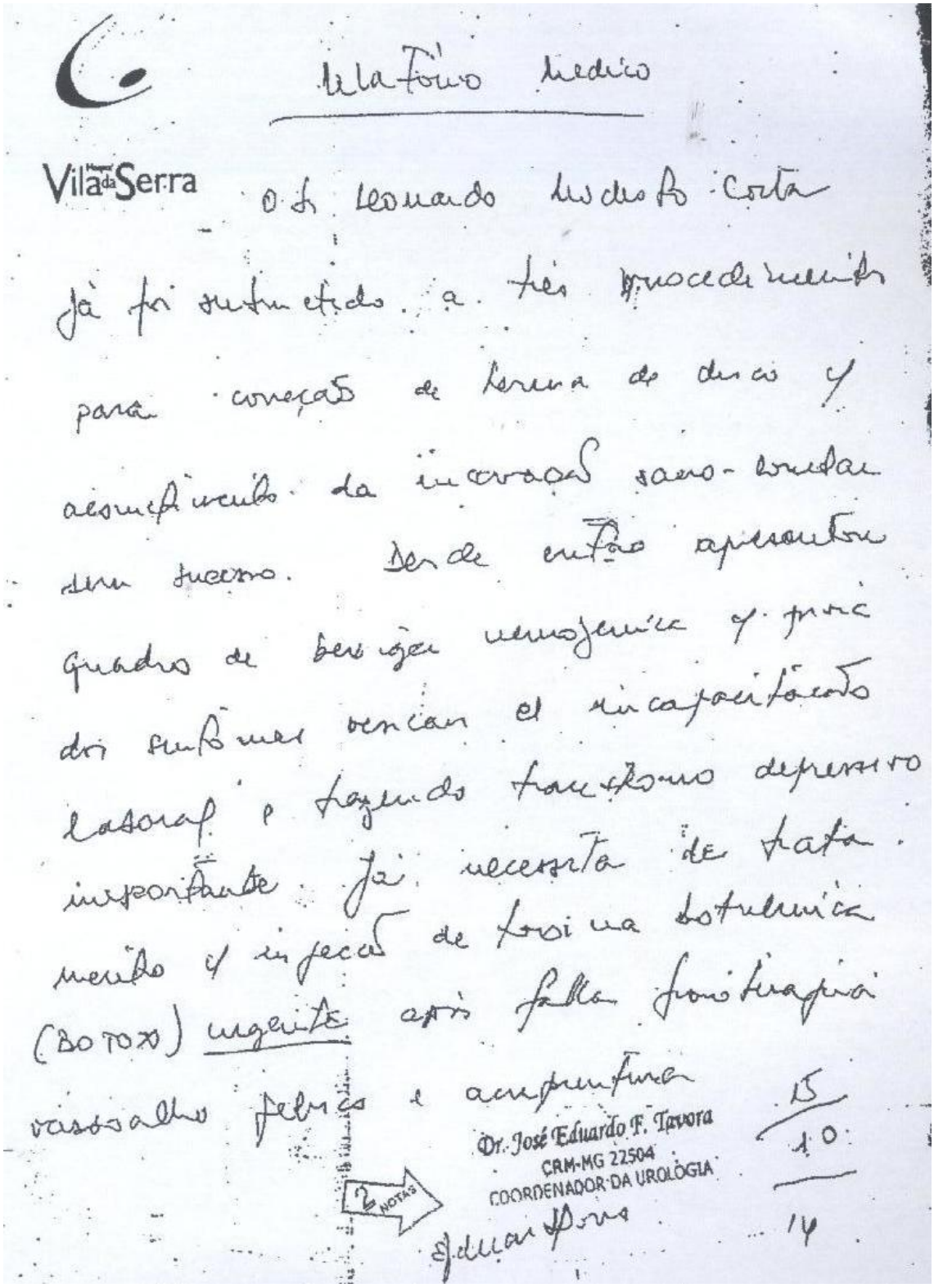
CLAUDIA LUCIENE SILVA OLIVEIRA
Documento assinado eletronicamente pelo(a) juiz(íza)

Ciente:

Ao comparecer em Juízo, esteja munido de doc. de identificação e trajando vestimenta adequada ao ambiente forense.

O horário de atendimento às partes nas Secretarias de Juízo é de 08:00 às 18:00 horas.

Contexto



Relatório Médico

Vila da Serra

O Sr. Leonardo Duchiade Costa já foi submetido a três procedimentos para correção de hérnia de disco c/ acometimento da incontinência sano-esfincteriana sem sucesso. Desde então apresenta quadro de bexiga neurogênica c/ prurido dos sintomas vencian el incapacitando laborat. e fazendo transtorno depressivo importante. Já necessita de tratamento c/ injeção de toxina botulínica (BOTOX) urgente após falha fisioterapia assoalho pélvico e acupuntura.

Dr. José Eduardo F. Tavora
CRM-MG 22504
COORDENADOR DA UROLOGIA

15/10/14

Recomendação

Resposta:

Do ponto de vista da literatura os estudos sugerem que a injeção de toxina botulínica A, em pacientes com hiperatividade do detrusor (bexiga neurogênica) é tratamento seguro e eficaz no controle dos sintomas (melhora da incontinência urinária) e em melhorar a qualidade de vida. É importante que o paciente esteja ciente, que o tratamento necessita de longo tempo de repetidas aplicações, e que não há garantia de cura, já que o dano foi causado por lesão da medula espinhal.

Cobertura da Saúde Suplementar: A diretriz da utilização (DUT) da Agência Nacional de Saúde (ANS), **não dá cobertura para uso do Botox®, para esta indicação (bexiga neurogênica)**. A DUT recomenda o uso de BOTOX®, para os seguintes critérios:

1. Cobertura obrigatória para o tratamento das distonias focais e segmentares quando preenchido pelo menos um dos critérios do Grupo I e nenhum dos critérios do Grupo II:

Grupo I

a. blefaroespasmo;

b. distonia laríngea;

c. espasmo hemifacial;

d. distonia cervical;

e. distonia oromandibular; e

f. câimbra do escrivão.

Grupo II

a. gravidez ou amamentação;

b. hipersensibilidade à toxina botulínica ou a um de seus componentes;

c. doença neuromuscular associada (por exemplo: doenças do neurônio motor, miastenia gravis);

d. uso concomitante de potencializadores do bloqueio neuromuscular (por exemplo: aminoglicosídeos);

e. presença provável de anticorpos contra a toxina botulínica, definida por perda de resposta terapêutica, após um determinado número de aplicações, em paciente com melhora inicial;

f. perda definitiva de amplitude articular por anquilose ou retração tendínea.

Cobertura pelo SUS: O Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC na 1a reunião extraordinária de 04/07/2012, **não recomendou** a incorporação da toxina botulínica do tipo A, considerando que este é um tratamento para pacientes que falharam a alternativas menos complexas, como o tratamento farmacológico com anticolinérgicos. Ademais, a dose ideal da toxina botulínica do tipo A ainda não está estabelecida, de forma tal que potencialize os benefícios sem aumentar os riscos de eventos adversos graves como a retenção urinária. Entretanto, a CONITEC recomenda que o Ministério da Saúde realize estudo acerca do tratamento para a Bexiga Hiperativa contemplando as diversas tecnologias disponíveis para o tratamento da doença, incluindo a toxina botulínica do tipo A.

PERGUNTA CLÍNICA ESTRUTURADA

População: Paciente portador de bexiga neurogênica devido cirurgia de hérnia de disco que causou dano da inervação sacro-lombar.
Intervenção: injeção de toxina botulínica (Botox®)

Comparação: placebo ou nenhum tratamento; intervenções não-farmacológicas e outros fármacos; se doses mais elevadas de toxina botulínica foram melhores do que doses mais baixas; se a toxina botulínica em combinação com outros tratamentos foi melhor do que outros tratamentos por si só; se uma formulação de toxina botulínica é melhor do que o outra; e se uma técnica de injeção foi melhor do que o outra.

Desfecho: melhora da incontinência e qualidade de vida

DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA

A toxina botulínica tipo A, Botox®, é um complexo protéico derivado do *Clostridium botulinum*. Este complexo protéico consiste de uma neurotoxina do tipo A e proteínas acessórias não tóxicas. Quando injetada no músculo inibe temporariamente a junção neuromuscular, através da liberação de acetilcolina em resposta a um impulso nervoso. As terminações nervosas da junção neuromuscular não mais respondem aos impulsos nervosos e a liberação de quimiotransmissores é impedida.

RESULTADOS DA REVISÃO DE LITERATURA

Este estudo tem como objetivo verificar o uso de toxina botulínica tipo A na via de tratamento para bexiga hiperativa e disfunção do trato urinário inferior neurogênica associada à hiperatividade neurogênica do detrusor, e as recomendações dos principais grupos de diretrizes internacionais. Recomendações de diferentes grupos de orientação podem variar, especialmente quando a evidência é fraca, muitas vezes por causa de diferenças na metodologia e composição do painel. Orientações pertinentes da Associação Europeia de Urologia, *American Urological Association*, e do Instituto Nacional do Reino Unido para Cuidados e Excelência Clínica foram revisados, e as recomendações que formam a base dos algoritmos de tratamento têm sido discutidos. Quaisquer diferenças entre as diretrizes foram destacados e ênfase especial feito sobre a posição da toxina botulínica tipo A nestas vias. Em todas as diretrizes revistas, toxina botulínica tipo A é

recomendada, ao lado de neuromodulação sacral nervo, para tratar OAB e NDO em pacientes que falharam a terapêutica oral. A base de dados é consistente, mas mais necessita-se de mais estudos que abordem sobre os esquemas de dosagem ideais e técnica de injeção.(1)

Outro estudo teve como objetivo: Avaliar os efeitos injeção no músculo detrusor da toxina botulínica A, em pacientes portadores de bexiga neurogênica secundária a dano da coluna vertebral. Vinte e quatro pacientes com lesões na medula espinhal que tiveram hiperatividade do detrusor e incontinência urinária e eram refratários à via oral medicamentos, foram injetados 300 UI de BTX-A no músculo detrusor. As avaliações pré e pós-tratamento incluíram determinação da condição de bexiga continência urinária, frequência / gráfico volume de CIC, Incontinência questionário de Qualidade de Vida (I-QOL) e satisfação do paciente. Os parâmetros urodinâmicos medidos incluíram capacidade máxima cistométrica (MCC), volume detrusor reflexa (RDV) e pressão máxima do detrusor durante a contração da bexiga (MDP) foram analisados no início e durante o follow-up (2, 6 e 24 semanas) exames. Resultados: A avaliação dos parâmetros urodinâmicos durante exames de acompanhamento (2, 6 e 24 semanas) revelou aumento significativo no volume reflexo média ($p < 0,05$) e capacidade cistométrica ($p < 0,05$), por outro a pressão do detrusor diminuiu significativamente ($p < 0,05$). Na maioria dos pacientes, houve considerável redução nos episódios de incontinência e sem complicações ou efeitos colaterais foram relatados. A maioria das patentes estavam satisfeitos com o tratamento. Conclusão: O uso da toxina botulínica tipo A para o tratamento de hiperatividade neurogênica do detrusor em pacientes com danos da medula espinhal é seguro e eficaz. Neste estudo o período de estudo dentro de 24 semanas, houve melhora significativa na maioria dos parâmetros urodinâmicos com consistência e satisfação subjetiva indicados pelos pacientes tratados.(2)

Outro estudo relata que após a utilização da toxina botulínica na década de 1980 para o tratamento de discinesia do esfíncter do detrusor em pacientes com lesões da medula espinal (SCI), o valor terapêutico potencial desta neurotoxina em urologia tem sido objeto de muito interesse. O estudo DIGNITY (*Double-blind InvestiGation of purified Neurotoxin complex In neurogenic*

deTrusor overactivitY), teve como objetivo comparar toxina botulínica A com placebo em termos de eficácia e segurança em pacientes com hiperatividade do detrusor neurogênica (NDO), devido a SCI ou esclerose múltipla. Outro estudo clínico EMBARK teve como objetivo avaliar bexiga hiperativa em pacientes com incontinência urinária (IU). Cada programa compreendeu estudos fase III randomizados controlados com placebo. Em todos os quatro ensaios, os objetivos primários de eficácia foram cumpridos, e os benefícios da toxina botulínica tipo A *versus* placebo foi demonstrado em uma série de parâmetros secundários, incluindo medidas de saúde relacionados com qualidade de vida. O evento adverso mais comum em ambos os programas foi a infecção do trato urinário. Análises intercalares de dados de extensões contínuas de longo prazo para estes ensaios de fase III forneceram evidências promissoras para a eficácia de injeções repetidas. Enquanto uma investigação mais aprofundada é recomendado para enriquecer o conjunto de dados, as evidências disponíveis indicam que a toxina botulínica tipo A, oferece uma opção de tratamento eficaz para estas duas populações, que foram anteriormente considerados muito difíceis de tratar. (3)

O controle do trato urinário inferior é um processo complexo, que envolve vários níveis do sistema nervoso periférico e central. A disfunção neurogênica do trato urinário inferior é uma doença crônica generalizada que prejudica milhões de pessoas em todo o mundo. Tem um grande impacto na qualidade de vida, afetando aspectos emocionais, sociais, sexuais, ocupacionais e físicos da vida diária. Além das manifestações debilitantes para os pacientes, também impõe um ônus econômico substancial em todos os sistemas de saúde. Tratamento de primeira linha para a disfunção neurogênica do trato urinário inferior inclui antimuscarinicos e alguma forma de cateterismo vesical intermitente. No entanto, o efeito do tratamento é muitas vezes insatisfatório, de modo que as outras opções têm de ser considerados. Além disso, a disfunção neurogênica do trato urinário inferior é um desafio, porque todas as modalidades de tratamento disponíveis (ou seja, terapias conservadoras, minimamente invasivas e invasivas) pode falhar. Nos últimos anos, a neurotoxina botulínica do tipo A (BoNT / A), tem demonstrado ser uma opção terapêutica farmacológica eficaz em doentes refratários para antimuscarínicos

e hiperatividade do detrusor neurogênica. Vários estudos têm demonstrado que a BoNT / A reduz significativamente a hiperatividade do músculo detrusor. Também revelou uma melhoria significativa da função do trato urinário inferior que diz respeito à redução da incontinência urinária, a redução da pressão do detrusor, o aumento da capacidade da bexiga e melhoria da qualidade de vida.(4)

Estudos de injeções da toxina botulínica A em pacientes com hiperatividade do detrusor sugerem que este tratamento é seguro e altamente eficaz no controle dos sintomas e melhorar a qualidade de vida (5–9). No entanto, a dose ótima não foi determinado e a eficácia a longo prazo é desconhecido.

Não há estudos comparativos com agentes anticolinérgicos(10).

Uma revisão sistemática da Cochrane(11) teve como objetivo comparar se a toxina botulínica foi melhor que placebo ou nenhum tratamento; intervenções não-farmacológicas e outros fármacos; se doses mais elevadas de toxina botulínica foram melhores do que doses mais baixas; se a toxina botulínica em combinação com outros tratamentos foi melhor do que outros tratamentos por si só; se uma formulação de toxina botulínica é melhor do que o outra; e se uma técnica de injeção foi melhor do que o outra. A busca incluiu estudos que comparassem intervenções *versus* nenhuma intervenção, placebo, modificação de estilo de vida, reeducação da bexiga, tratamentos farmacológicos, cirurgia, técnicas de instilação da bexiga, neuromodulação e diferentes tipos, doses e técnicas de injeção de toxina botulínica. PRINCIPAIS RESULTADOS: Dezenove estudos preencheram os critérios de inclusão. A maioria dos pacientes nos estudos incluíram pacientes com bexiga neurogênica secundária a dano da medula espinhal, mas alguns estudos incluídos foram pacientes portadores de bexiga neurogênica idiopática. Todos os estudos demonstraram a superioridade da toxina botulínica sobre o placebo. Doses mais baixas de toxina botulínica (100-150 L) pareceu ter efeitos benéficos, mas doses maiores (300 U) pode ter sido mais eficaz e mais duradoura, porém com mais efeitos secundários. Injeção suburotelial teve eficácia comparável à injeção intradetrusor. O efeito da toxina botulínica pode durar vários meses e é dependente da dose e do tipo de toxina usado. Os pacientes que receberam

doses repetidas não demonstraram tornarem-se refratários à toxina botulínica. A toxina botulínica pareceu ter efeitos benéficos na bexiga neurogênica que excederam quantitativamente os efeitos de resiniferatoxina intravesical. Toxina botulínica Intravesical parecia ser razoavelmente seguro; No entanto, um estudo foi interrompido devido a uma taxa inaceitável percebida de retenção urinária.

Conclusão dos autores: a toxina botulínica Intravesical parece ser uma terapia eficaz para os sintomas refratários da bexiga neurogênica, mas ainda existem poucos ensaios clínicos controlados sobre os benefícios e segurança em comparação com outras intervenções, ou com placebo. Outros estudos mais robustos são necessários que demonstrem resultados em longo prazo, segurança e ótima dose de toxina botulínica para bexiga neurogênica.

Cobertura pelo SUS

O Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC - sobre Toxina botulínica tipo A, apresentação de 200 U, para o tratamento da bexiga hiperativa relata que a evidência atualmente disponível sobre a eficácia da toxina botulínica para o tratamento da bexiga hiperativa é de nível 1A, maior nível de evidência. O benefício do medicamento foi observado em revisão sistemática, embora ainda haja poucos estudos randomizados acerca da eficácia deste medicamento para o tratamento da bexiga hiperativa. Considerando as evidências analisadas, embora haja eficácia, a dose ideal ainda não foi estabelecida, de forma tal que potencialize os benefícios sem aumentar os riscos. Além disso, não está clara a relação entre as doses a serem utilizadas das toxinas botulínicas. Por outro lado, há um grupo de pacientes que poderiam se beneficiar com o tratamento com a toxina botulínica, que, no caso do SUS, seriam aqueles não respondedores aos tratamentos já disponíveis no sistema devendo o uso estar condicionado a protocolo clínico e monitorização dos resultados de segurança e eficácia por centros especializados. No entanto, destaca-se que a toxina botulínica deveria ser utilizada em pacientes que não responderam ou são intolerantes ao tratamento com anti-colinérgicos e estes medicamentos não estão disponíveis no SUS para esta condição. (12) A CONITEC, na 1a reunião

extraordinária de 04/07/2012, não recomendou a incorporação da toxina botulínica do tipo A, considerando que este é um tratamento para pacientes que falharam a alternativas menos complexas, como o tratamento farmacológico com anticolinérgicos. Ademais, a dose ideal da toxina botulínica do tipo A ainda não está estabelecida, de forma tal que potencialize os benefícios sem aumentar os riscos de eventos adversos graves como a retenção urinária. Entretanto, a CONITEC recomenda que o Ministério da Saúde realize estudo acerca do tratamento para a Bexiga Hiperativa contemplando as diversas tecnologias disponíveis para o tratamento da doença, incluindo a toxina botulínica do tipo A.

COBERTURA PELA SAÚDE SUPLEMENTAR

A diretriz da utilização (DUT) da Agência Nacional de Saúde (ANS), não dá cobertura para uso do Botox®, para esta indicação**.**

Na DUT constam os seguintes critérios de indicação:

7. BLOQUEIO COM TOXINA BOTULÍNICA TIPO A PARA TRATAMENTO DE DISTONIAS FOCAIS, ESPASMO HEMIFACIAL E ESPASTICIDADE

1. Cobertura obrigatória para o tratamento das distonias focais e segmentares quando preenchido pelo menos um dos critérios do Grupo I e nenhum dos critérios do Grupo II:

Grupo I

g. blefaroespasmo;

h. distonia laríngea;

i. espasmo hemifacial;

j. distonia cervical;

k. distonia oromandibular; e

l. câimbra do escrivão.

Grupo II

g. gravidez ou amamentação;

h. hipersensibilidade à toxina botulínica ou a um de seus componentes;

i. doença neuromuscular associada (por exemplo: doenças do neurônio motor, miastenia gravis);

j. uso concomitante de potencializadores do bloqueio neuromuscular (por exemplo: aminoglicosídeos);

k. presença provável de anticorpos contra a toxina botulínica, definida por perda de resposta terapêutica, após um determinado número de aplicações, em paciente com melhora inicial;

l. perda definitiva de amplitude articular por anquilose ou retração tendínea.

3.2. Conclusão:

- **Cobertura pelo SUS:** O Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC na 1a reunião extraordinária de 04/07/2012, **não recomendou** a incorporação da toxina botulínica do tipo A, considerando que este é um tratamento para pacientes que falharam a alternativas menos complexas, como o tratamento farmacológico com anticolinérgicos.

- Do ponto de vista legal, a diretriz da utilização (DUT) da Agência Nacional de Saúde (ANS), **não dá cobertura** para uso do Botox®, para esta indicação.

- À luz da literatura científica, há evidencia da efetividade do tratamento com toxina botulínica - Botox® para pacientes com quadro de bexiga neurogênica, secundária a dano da coluna vertebral.

Referências:

1. Nambiar A, Lucas M. Chapter 4: Guidelines for the diagnosis and treatment of overactive bladder (OAB) and neurogenic detrusor overactivity (NDO). Neurourol Urodyn [Internet]. 2014 Jul [cited 2014 Nov 4];33 Suppl 3:S21–5. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25042139

2. Ge X-T, Li Y-F, Wang Q, Zhao J-N. Effect of Intravesical Botulinum Neurotoxin-A Injection on Detrusor Hyperreflexia in Spinal Cord Injured Patients. Drug Res (Stuttg) [Internet]. 2014 Oct 28 [cited 2014 Nov 4]; Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25350080

3. Cruz F, Nitti V. Chapter 5: Clinical data in neurogenic detrusor overactivity (NDO) and overactive bladder (OAB). Neurourol Urodyn [Internet]. 2014 Jul [cited 2014 Nov 4];33 Suppl 3:S26–31. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25042140

4. Knuepfer S, Juenemann K-P. Experience with botulinum toxin type A in the treatment of neurogenic detrusor overactivity in clinical practice. Ther Adv Urol [Internet]. 2014 Feb [cited 2014 Nov 4];6(1):34–42. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3891294&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

5. Herschorn S, Gajewski J, Ethans K, Corcos J, Carlson K, Bailly G, et al. Efficacy of botulinum toxin A injection for neurogenic detrusor overactivity and urinary incontinence: a randomized, double-blind trial. J Urol [Internet]. 2011 Jun [cited 2014 Oct 28];185(6):2229–35. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21497851

6. Gallien P, Reymann J-M, Amarenco G, Nicolas B, de Sèze M, Bellissant E. Placebo controlled, randomised, double blind study of the effects of botulinum A toxin on detrusor sphincter dyssynergia in multiple sclerosis patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry [Internet]. 2005 Dec [cited 2014 Oct 26];76(12):1670–6. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1739451&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

7. Naumann M, So Y, Argoff CE, Childers MK, Dykstra DD, Gronseth GS, et al. Assessment: Botulinum neurotoxin in the treatment of autonomic disorders and pain (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology [Internet]. 2008 May 6 [cited 2014 Nov 6];70(19):1707–14. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18458231

8. Kalsi V, Gonzales G, Popat R, Apostolidis A, Elneil S, Dasgupta P, et al. Botulinum injections for the treatment of bladder symptoms of multiple sclerosis. Ann Neurol [Internet]. 2007 Nov [cited 2014 Nov 6];62(5):452–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17890635

9. Benarroch EE. Neural control of the bladder: recent advances and neurologic implications. Neurology [Internet]. 2010 Nov 16 [cited 2014 Nov 4];75(20):1839–46. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21079186

10. Abrams GM, Wakasa M. Chronic complications of spinal cord injury and disease. uptodate All Top are Updat as new Evid becomes available our peer Rev Process is Complet Lit Rev Curr through Oct 2014 | This Top last Updat Jul 15, 2014. 2014;

11. Duthie JB, Vincent M, Herbison GP, Wilson DI, Wilson D. Botulinum toxin injections for adults with overactive bladder syndrome. Cochrane database Syst Rev [Internet]. 2011 Jan [cited 2014 Nov 6];(12):CD005493. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22161392

12. – 1 Inc Tecnol no SUS – CONITEC - 15. 2012;