

Data: 24/05/2013

NOTA TÉCNICA 76/2013

Solicitante:

Número do processo:

Medicamento	x
Material	
Procedimento	
Cobertura	

**TEMA: BACLOFENO® E RETEMIC® NA
ESCLEROSE MÚLTIPLA**

SUMÁRIO

1.RESUMO EXECUTIVO..... 2
2-DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA..... 2
3- RESULTADOS DA REVISÃO DA LITERATURA.....3
4-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... 5

1- RESUMO EXECUTIVO

Pergunta encaminhada

Conclusão:

- ✓ A esclerose múltipla (EM) é uma doença inflamatória crônica, provavelmente autoimune em que ocorre agressão da bainha de mielina causando desmielinização e inflamação com consequentes danos ao cérebro, medula espinhal e nervo óptico.
- ✓ O baclofeno é usado para tratar a espasticidade e RETEMIC® para tratar a disfunção urinária, ambas complicações da esclerose múltipla. Essas medicações não estão disponíveis no SUS.
- ✓ O SUS fornece medicamentos específicos para o tratamento da esclerose múltipla (via Secretaria Estadual de Saúde) e medicações para tratar outros sintomas que podem ocorrer com a progressão da EM, como a espasticidade e a incontinência urinária.
- ✓ Para o tratamento da espasticidade estão disponíveis no SUS na atenção básica (Município): diazepam e clonazepam e no componente especializado (Estado): toxina botulínica.
- ✓ Para o tratamento da disfunção urinária estão disponíveis no SUS na atenção básica (Município): diazepam, clonazepam, amitriptilina, clomipramina, nortriptilina, haloperidol, clorpromazina.

2-DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA

O baclofeno é um relaxante muscular. Deprime o sistema nervoso central por meio de uma diminuição dos neurotransmissores glutamato e aspartato, inibindo a ação reflexa em nível espinhal. Os usos aprovados pela ANVISA são:

- 1.Tratamento de espasticidade dos músculos esqueléticos na esclerose múltipla.
- 2.Tratamento de estados espásticos nas mielopatias de origem infecciosa, degenerativa, traumática, neoplásica ou desconhecida, por exemplo: paralisia espinal espasmódica, esclerose lateral amiotrófica, siringomielia, mielite transversa, paraplegia ou paraparesia traumática e compressão do cordão medular; espasmo muscular de origem cerebral, especialmente decorrente de paralisia cerebral infantil, assim como decorrentes de acidentes cerebrovasculares ou na presença de doença cerebral degenerativa ou neoplásica.

O Retemic®(cloridrato de oxibutinina) é um antiespasmódico urinário. Os usos aprovados pela ANVISA são:

- 1- Alívio dos sintomas urológicos relacionados com a micção, tais como: incontinência urinária, urgência miccional, noctúria e incontinência em pacientes com bexiga neurogênica espástica não-inibida e bexiga neurogênica reflexa.
- 2- Coadjuvante no tratamento da cistite de qualquer natureza e na prostatite crônica.
- 3- Nos distúrbios psicossomáticos da micção.
- 4- Em crianças de 5 anos de idade ou mais, para a redução dos episódios de enurese noturna

O baclofeno e RETEMIC® não estão disponíveis no SUS.

O SUS fornece vários medicamentos para a esclerose múltipla (EM) por meio do PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS-ESCLEROSE MÚLTIPLA aprovado na PORTARIA Nº 493, DE 23 DE SETEMBRO DE 2010.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

São incluídos neste protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem:

- Diagnóstico de EM pelos Critérios de McDonald revisados^a;
- EMRR (forma surtoemissão) ou EMSP (forma secundariamente progressiva);
- Lesões desmielinizantes à RM; e
- Diagnóstico diferencial com exclusão de outras causas.

Para receber uma medicação denominada natalizumabe, os pacientes, além dos critérios citados, devem ter apresentado falha terapêutica com as medicações glatirâmer e betainterferona anteriormente; devem estar sem receber imunomodulador por pelo menos 45 dias ou azatioprina por 3 meses; não podem ter sido diagnosticados com micose sistêmica nos últimos 6 meses, herpes grave nos últimos 3 meses, infecção por HIV, qualquer outra infecção oportunista nos últimos 3 meses ou infecção atual ativa; devem ser encaminhados a infectologista ou pneumologista para afastar tuberculose se apresentarem lesões suspeitas à radiografia de tórax e devem apresentar ao hemograma neutrófilos acima de 1.500/mm³ e linfócitos acima de 1.000/mm³

Tabela 4 - Critérios diagnósticos de McDonald para Esclerose Múltipla (revisão de 2010)	
<i>Apresentação Clínica</i>	<i>Dados adicionais necessários para o diagnóstico de EM</i>
2 ou mais surtos*; evidência clínica objetiva de 2 ou mais lesões ou evidência clínica objetiva de 1 lesão com evidência histórica razoável de um surto prévio**;	Nenhum***
2 ou mais surtos*; evidência clínica objetiva de 1 lesão;	<i>Disseminação no espaço</i> , demonstrada por: uma ou mais lesões T2 em, pelo menos, 2 de 4 regiões típicas (periventricular, justacortical, infratentorial ou medula espinhal) ****; ou Aguardar um segundo surto clínico*, envolvendo um sítio diferente do SNC;
1 surto*, evidência clínica objetiva de 2 ou mais lesões;	<i>Disseminação no tempo</i> , demonstrada por: Presença simultânea de lesões que realcem e não realcem após gadolínio em qualquer tempo; ou Nova lesão T2 ou com realce por gadolínio em uma ressonância de acompanhamento, independentemente da distância temporal entre essa e a ressonância basal; ou Aguardar um segundo surto clínico*;
1 surto*; evidência clínica objetiva de 1 lesão (<i>síndrome clínica isolada</i>)	Disseminação (a) no espaço e (b) no tempo, demonstrada por: (a) uma ou mais lesões T2 em, pelo menos, 2 de 4 regiões típicas (periventricular, justacortical, infratentorial ou medula espinhal) ****; ou aguardar novo surto clínico, envolvendo sítio diferente do SNC; (b) Presença simultânea de lesões que realcem e não realcem após gadolínio em qualquer tempo; ou nova lesão T2 ou com realce por gadolínio em uma ressonância de acompanhamento, independentemente da distância temporal entre essa e a ressonância basal; ou aguardar novo surto clínico;
Progressão neurológica insidiosa sugestiva de Esclerose múltipla (Esclerose múltipla Primariamente Progressiva)	Um ano de progressão da doença (determinado prospectiva ou retrospectivamente) e 2 de 3 dos critérios a seguir****: 1) Evidência de disseminação no espaço, baseado na presença de uma ou mais lesões T2 em, pelo menos, 1 área característica da EM (periventricular, justacortical ou infratentorial); 2) Evidência de disseminação no espaço na medula espinhal, baseado na presença de duas ou mais lesões T2* na medula espinhal; 3) LCR positivo (presença de bandas oligoclonais por focalização isoeétrica e/ou índice de IgG elevado).

a

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Serão excluídos deste protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem:
- EMPP ou EMPP com surto;
- Incapacidade de adesão ao tratamento e de monitorização dos efeitos adversos;
- Ou intolerância
- Ou hipersensibilidade aos medicamentos

Recomenda-se o atendimento em Centros de Referência para avaliação diagnóstica e dispensação dos medicamentos.

Quadro 1- Medicamentos fornecidos pelo SUS para o tratamento da EM por meio da Secretaria Estadual de Saúde (Componente Especializado)

- **Glatirâmer:** frasco- ampola ou seringa preenchida de 20 mg
- **Betainterferonas (1a ou 1b):** seringa preenchida de betainterferona 1a -6.000.000 UI (22 mcg), frasco- ampola ou seringa preenchida de betainterferona 1a 6.000.000 UI (30 mc g), seringa preenchida de betainterferona 1^a- 12.000.000 UI (44 mcg), frasco-ampola de betainterferona 1b -9.600.000 UI (300 mcg)
- **Azatioprina:** comprimidos de 50 mg
- **Metilprednisolona:** frasco-ampola de 500 mg
- **Natalizumabe:** frasco- ampola de 300 mg

Além dos medicamentos específicos para a EM, o SUS fornece medicações para tratar outros sintomas que podem ocorrer com a progressão a EM, como a espasticidade^b e a incontinência urinária.

Quadro 2- Medicamentos fornecidos no SUS para o tratamento da espasticidade

- 1- COMPONENTE BÁSICO-Portaria GM/MS nº4.217 de 28 de dezembro de 2010- Assistência Farmacêutica do SUS (município): **clonazepam e diazepam**
- 2- COMPONENTE ESPECIALIZADO- Portaria GM/MS nº 2.981, de 26 de novembro de 2009 (estado): **toxina botulínica (grupo 1B)**

Quadro 3- Medicamentos fornecidos pelo SUS para tratamento da incontinência urinária

COMPONENTE BÁSICO Portaria GM/MS nº4.217 de 28 de dezembro de 2010-Assistência Farmacêutica do SUS (município): amitriptilina, clomipramina, nortriptilina, haloperidol, clorpromazina, clonazepam, diazepam

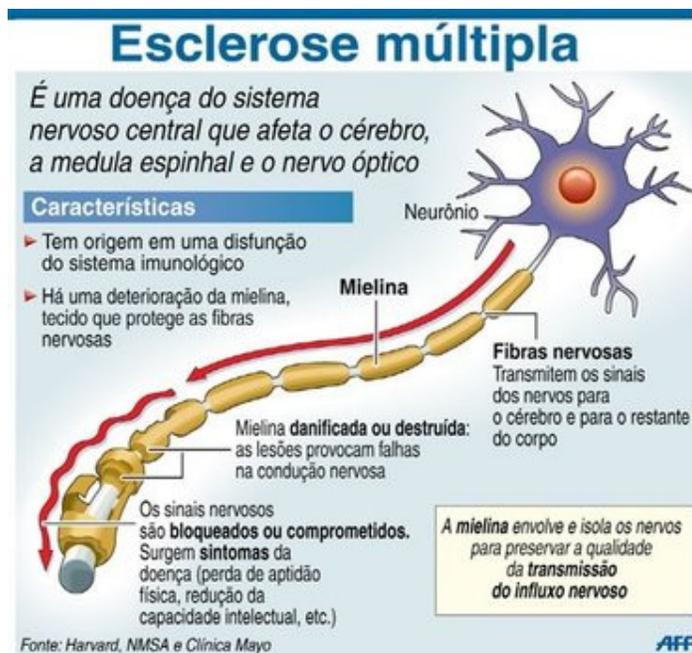
^b Distúrbio motor caracterizado pelo aumento do tônus muscular

2- RESULTADOS DA REVISÃO DA LITERATURA

A esclerose múltipla (EM) é uma doença inflamatória crônica, provavelmente autoimune. Acomete o sistema nervoso central (SNC), mais especificamente a substância branca, provocando dificuldades motoras e sensitivas. O sistema imunológico começa a agredir a bainha de mielina causando desmielinização e inflamação. Afeta usualmente adultos na faixa de 18 a 55 anos. No Brasil, sua taxa de prevalência é de aproximadamente 15 casos por cada 100.000 habitantes.

Não se conhecem ainda as causas da doença. Sabe-se, porém, que a evolução difere de uma pessoa para outra e que é mais comum nas mulheres e nos indivíduos de pele branca que vivem em zonas temperadas. O diagnóstico é basicamente clínico, complementado por exames de imagem, por exemplo, a ressonância magnética.

O quadro clínico se manifesta, na maior parte das vezes, por surtos ou ataques agudos, podendo entrar em remissão de forma espontânea ou com o uso de medicamentos corticosteroides. Os sintomas são fraqueza, entorpecimento ou formigamento nas pernas ou de um lado do corpo, diplopia (visão dupla) ou perda visual prolongada, desequilíbrio, tremor e descontrole dos esfínteres.



(<http://www.saudecominteligencia.com.br/esclerose-multipla.htm>)

Há quatro formas de evolução clínica.

Quadro 3- Evolução clínica da EM

- Remitente-recorrente (EM-RR),
- Primariamente progressiva (EM-PP),
- Primariamente progressiva com surto (EM-PP com surto) e
- Secundariamente progressiva (EM -SP).

A forma mais comum é a EM-RR, representando 85% de todos os casos no início de sua apresentação. A forma EM-SP é uma evolução natural da forma EM-RR em 50% dos casos após 10 anos do diagnóstico (em casos sem tratamento-história natural). As formas EM-PP e EM-PP com surto perfazem 10%-15% de todos os casos.

O tratamento tem dois objetivos principais: abreviar a fase aguda e tentar aumentar o intervalo entre um surto e outro. No primeiro caso, os corticosteroides são drogas úteis para reduzir a intensidade dos surtos. No segundo, os imunossuppressores e imunomoduladores ajudam a espaçar os episódios de recorrência e o impacto negativo que provocam na vida dos portadores de esclerose múltipla, já que é quase impossível eliminá-los com os tratamentos atuais.

Além dos surtos de manifestações neurológicas, os pacientes com esclerose múltipla podem ter outros vários problemas como disfunção cognitiva, depressão, fadiga, flutuação do humor. Com a progressão da doença, também podem desenvolver tremor, espasticidade, disfunção dos esfíncteres e disfunção sexual.

O tratamento da espasticidade pode ser realizado com diversas medicações. Uma revisão sistemática, estudo de alta qualidade, reuniu vários estudos que comparavam medicações (baclofeno, dantroleno, tizanidina, toxima botulínica, vigabatrina, prazepam, treonina e canabinóides) com o placebo ou entre si para o tratamento da espasticidade na esclerose múltipla e não mostrou diferenças na eficácia entre as mesmas.

Outra revisão sistemática que avaliou as seguintes medicações no tratamento da espasticidade da esclerose múltipla: baclofeno, dantroleno, tizanidina e diazepam, mostrou que o baclofeno, a tizanidina e o diazepam são todos efetivos em reduzir a espasticidade clínica, mas não levam a melhora funcional do paciente. Não há nenhuma evidência que sugira uma diferença de efetividade entre as mesmas. Mas, o diazepam e o dantroleno estão associados a mais efeitos adversos que o baclofeno e a tizanidina. A evidência de que o dantroleno tenha alguma efetividade na espasticidade da EM é fraca.

A disfunção esfinteriana da bexiga na EM leva a incontinência urinária. O tratamento da incontinência urinária é realizado usualmente com medicações anticolinérgicas. Entretanto, uma revisão sistemática que avaliou o uso dessas medicações, inclusive a oxibutina, no tratamento da incontinência urinária em pacientes com esclerose múltipla chegou à conclusão de que não há evidências suficientes para advogar o uso dessas medicações nessa situação.

Conclusão:

- ✓ A esclerose múltipla (EM) é uma doença inflamatória crônica, provavelmente autoimune em que ocorre agressão da bainha de mielina causando desmielinização e inflamação com consequentes danos ao cérebro, medula espinhal e nervo óptico.
- ✓ O baclofeno é usado para tratar a espasticidade e RETEMIC® para tratar a disfunção urinária, ambas complicações da esclerose múltipla. Essas medicações não estão disponíveis no SUS.
- ✓ O SUS fornece medicamentos específicos para o tratamento da esclerose múltipla (via Secretaria Estadual de Saúde) e medicações para tratar outros sintomas que podem ocorrer com a progressão a EM, como a espasticidade e a incontinência urinária.
- ✓ Para o tratamento da espasticidade estão disponíveis no SUS na atenção básica (Município): diazepam e clonazepam e no componente especializado (Estado): toxina botulínica.
- ✓ Para o tratamento da disfunção urinária estão disponíveis no SUS na atenção básica (Município): diazepam, clonazepam, amitriptilina, clomipramina, nortriptilina, haloperidol, clorpromazina

4-REFERÊNCIAS

- 1- http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_esclerose_multipla.pdf
- 2- <http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM%5B25397-1-0%5D.PDF>
- 3- http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_espasticidade_livro_2010.pdf
- 4- SHAKESPEARE DT, BOGGILD M, YOUNG C. COCHRANE DATABASE SYST REV. 2003;(4):CD001332. ANTI-SPASTICITY AGENTS FOR MULTIPLE SCLEROSIS. MULT SCLER. 2002 AUG;8(4):319-29.
- 5- PAISLEY S, BEARD S, HUNN A, WIGHT J. CLINICAL EFFECTIVENESS OF ORAL TREATMENTS FOR SPASTICITY IN MULTIPLE SCLEROSIS: A SYSTEMATIC REVIEW. MULT SCLER. 2002 AUG;8(4):319-29. REVIEW.
- 6- NICHOLAS RS, FRIEDE T, HOLLIS S, YOUNG CA. ANTICHOLINERGICS FOR URINARY SYMPTOMS IN MULTIPLE SCLEROSIS. COCHRANE DATABASE SYST REV. 2009 JAN 21;(1):CD004193. DOI: 10.1002/14651858.CD004193.PUB2.