



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

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

PROCESSO Nº.: 0433180248828

SECRETARIA: 1ª UJ - 2º JD

COMARCA: Montes Claros

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: V. L. O.

IDADE: 68 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamentos: MYRBETRIC (MIRABEGRONA) 50MG

DOENÇA(S) INFORMADA(S):

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Bexiga hiperativa muito sintomático provavelmente secundária e infecção com HTLV

REGISTRO DO PROFISSIONAL PRESCRITOR: CRMMG ilegível

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: NT 2017.000653

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

Comentários:

Conforme documentos médicos não datados, trata-se de VLO , 68 anos, apresentando bexiga hiperativa clássica muito sintomática com passado de infecção por HLTV. Fez uso de vários medicamentos, dentre eles oxibutinina, saliferocina e outros sem resposta clínica e intolerância aos efeitos colaterais. Somente obteve melhora com uso de Mirabegrona, necessitando do seu fornecimento.

A incontinência urinária (IU) caracteriza-se por perda involuntária de urina, sendo muito comum em paciente idoso. A capacidade adequada de



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

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 pode manifestar-se na quinta e sexta década de vida e também em jovens. É mais frequentes em mulheres caucasianas, com história familiar positiva, demonstrando a participação de fatores hereditários em sua etiologia. Sua maior prevalência em mulher está relacionada ao pequeno tamanho da uretra feminina e as falhas naturais no assoalho pélvico: os hiatos vaginal e retal. Isso faz com que tanto os músculos que dão sustentação aos órgãos pélvicos produzindo a contração da uretra para evitar a perda urinária, quanto o músculo que forma um pequeno anel em volta da uretra, sejam mais frágeis nas mulheres. Contribui também para IU a presença de fatores de risco, a saber: prática de atividades físicas de alto impacto; envelhecimento; gravidez e parto; obesidade; tabagismo; tosse crônica; doenças crônicas dentre elas diabetes mellitus e quadros pulmonares obstrutivos; procedimentos cirúrgicos de próstata ou parto vaginal; irradiação que lesem os nervos do esfíncter masculino, doenças que comprimem a bexiga, tumores malignos e benignos.

Pode ser **classificada em 5 tipos diferentes conforme a clínica e os mecanismos envolvidos no seu desenvolvimento**, conforme quadro abaixo:

Incontinência urinária	Clínica	Mecanismo
IC de esforço	Perda involuntária de urina em situações que aumentam a pressão intravesical, como tosses, espirros, levantamento de peso, caminhadas, exercícios físicos de impacto.	Redução da pressão uretral, que se torna incapaz de impedir a saída de urina diante de situações que geram aumento da pressão intravesical.
IC de urgência	Necessidade súbita, intensa e imperiosa de urinar e perda involuntária de urina, sem tempo suficiente para chegar ao banheiro, por incapacidade de protelar a micção.	Distúrbios neurológicos sensitivos ou hiperatividade motora do músculo detrusor.
IC mista	Características simultâneas de IU de esforço e de urgência, com predomínio dos achados da IC de esforço.	Redução da pressão vesical e distúrbios neurológicos ou do detrusor.
IC paradoxal	Paciente possui vontade de urinar, mas apenas consegue eliminar gotas de urina.	Problemas neurológicos ou obstrutivos infravesicais, que levam a bexiga a transbordar quando se enche completamente, sem se esvaziar completamente.
IC contínua	Perda urinária constante.	Graves lesões ao sistema esfíncteriano, por traumas genitais ou ressecções pélvicas com incapacidade da pressão uretral de impedir o fluxo urinário.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

Os dois **tipos mais comuns** de IU **são de esforço e de urgência**. Ambas derivam do **comprometimento da musculatura do assoalho pélvico e da uretra, sendo a de urgência** geralmente **associada a bexiga hiperativa**. Na bexiga hiperativa as **alterações no tônus muscular, com aumento do número de contrações involuntárias do músculo detrusor é observada principalmente no idoso**. **Clinicamente** o paciente apresenta **necessidade súbita, imperiosa e intensa de urinar com perda involuntária de urina, incontinência, sem tempo suficiente para chegar ao banheiro, por incapacidade de protelar a micção, e aumento de frequência micção assim como noctúria**. Por se instalar de modo crônico, **não se trata de urgência clínica e tão pouco, fora o incômodo da perda espontânea de urina, oferece risco de vida ou de dano irreparável à pessoa**.

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. Assim considera-se que essa desordem afeta seus portadores na esfera social, psicológica, física e econômica.

Seu diagnóstico deve ser suscitado com base na consulta e exame físico genital. Em casos menos complicados teste invasivos e de imagem devem ser evitados. O uso de ultrassonografia pode ser útil para determinar o volume do resíduo miccional. **O estudo urodinâmico é usado para os casos complicados, quando a falha da terapêutica invasiva.**

O tratamento da IU **envolve medidas conservadoras e invasivas. De acordo com o guideline da Associação Americana de Urologia, a diretriz da Sociedade Brasileira de Urologia o tratamento da bexiga hiperativa é dividido em três linhas:**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

- **Primeira linha** de tratamento: **reeducação comportamental** com medidas comportamentais incluindo **treinamento vesical, estratégias de controle vesical, controle da ingesta 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 – de hora em hora, por exemplo – buscando aumentar o intervalo de tempo entre as micções; exercícios do assoalho pélvico (com ou sem biofeedback); orientações para dieta e ingesta hídrica, além de perda de peso, controle da obesidade, diminuição do uso da cafeína. Pode mudar o curso da doença.

- **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



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

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 botulínica consiste na alternativa de escolha já demonstra bons resultados e resposta semelhante a dos agentes antimuscarínicos sem os efeitos colaterais de delirium e boca seca, porém com maior índice de retenção urinária. A 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 totalmente conhecido. Estudos demonstram que a estimulação das raízes sacrais induz reflexos vesicais excitatórios e inibitórios, dependendo da intensidade e frequência da estimulação. Esses estímulos são enviados ao sistema nervoso central, que restabelece a função vesical normal. 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. 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 por serviços especializados,



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

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.

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) já que **a CONITEC 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 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 armazenamento de



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

sintomas do trato urinário inferior / 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 incômodos, como boca seca. 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: o caso em tela, é importante destacar que paciente apresenta **bexiga hiperativa e passado de infecção por HLTV. Fez uso de vários medicamentos, dentre eles oxibutinina, saliferocina e outros sem resposta clínica e intolerância aos efeitos colaterais. Somente obteve melhora com uso de Mirabegrona, necessitando do seu fornecimento.**

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.

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



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

intolernates a antimuscarínicos.

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.
- 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 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



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

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. Tecnologias demandadas. Disponível em: <http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao-2>.

IV – DATA:

29/03/2019 NATJUS