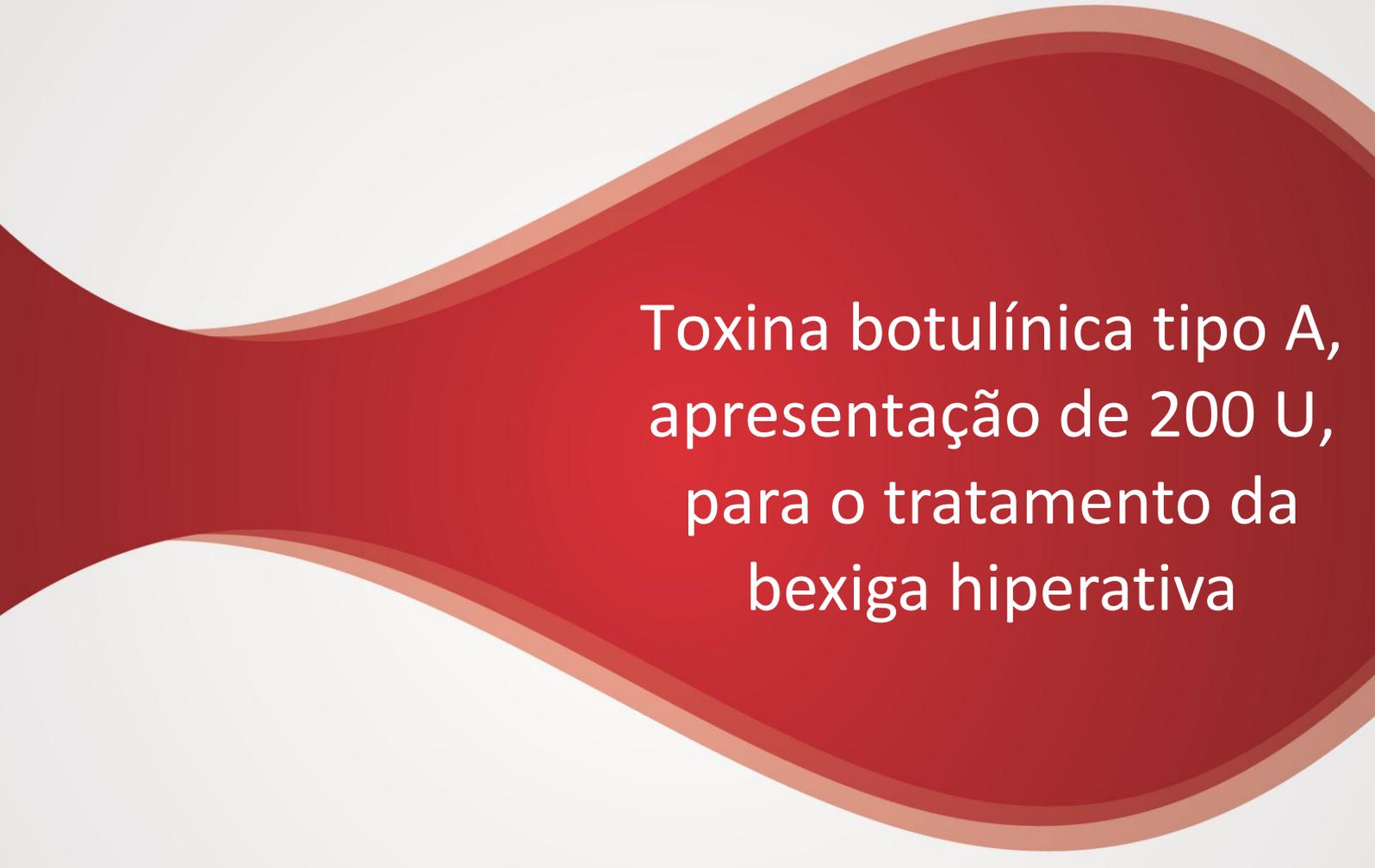


Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde



Toxina botulínica tipo A,  
apresentação de 200 U,  
para o tratamento da  
bexiga hiperativa

Outubro de 2012

2012 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

*Informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 9º andar, sala 933

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

Home Page: [www.saude.gov.br/sctie](http://www.saude.gov.br/sctie) -> Novas Tecnologias

## CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e a segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para a que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabe à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) da SCTIE – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a

tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

## SUMÁRIO

1. A DOENÇA .....	5
2. A TECNOLOGIA .....	5
3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE .....	8
4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	8
5. IMPACTO.....	14
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	15
7. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC.....	15
8. CONSULTA PÚBLICA.....	16
9. DELIBERAÇÃO FINAL .....	18
10. DECISÃO.....	19
11. REFERÊNCIAS.....	20
ANEXO .....	21

## 1. A DOENÇA

A síndrome da bexiga hiperativa, síndrome de urgência ou síndrome de urgência-freqüência caracteriza-se pela presença de urgência miccional, com ou sem urge-incontinência, usualmente acompanhada de noctúria e aumento da freqüência urinária, na ausência de fatores infecciosos, metabólicos ou locais<sup>1-3</sup>.

A Síndrome costuma comprometer sobremaneira a qualidade de vida, sendo causa de isolamento social, frustração e ansiedade<sup>2,3</sup>.

A bexiga hiperativa pode ser decorrente alguma doença, de uma lesão ou de uma alteração congênita que afeta o cérebro, a medula espinhal ou os nervos que se dirigem à bexiga, seu esfíncter ou a ambos. É uma disfunção que atinge cerca de 16,5% da população adulta, de ambos os gêneros.

O tratamento clínico farmacológico da bexiga hiperativa inclui, principalmente, a utilização de anticolinérgicos. O tratamento clínico não farmacológico inclui as medidas gerais, tratamento comportamental, fisioterapêutico e o cateterismo intermitente<sup>1,4,6</sup>.

O tratamento disponível no SUS para a bexiga hiperativa encontra-se no anexo deste relatório.

## 2. A TECNOLOGIA

**Tipo:** Medicamento

**Nome do princípio ativo:** Toxina Botulínica Tipo A1

**Nome comercial:** Botox<sup>®</sup>.

**Fabricante:** Allergan Produtos Farmacêuticos Ltda.

**Data da solicitação:** 09/02/2012.

### **Indicação aprovada na Anvisa:**

- Tratamento de estrabismo e blefarospasmo associado com distonia, incluindo blefarospasmo essencial benigno ou distúrbios do VII par craniano em pacientes com idade acima de 12 anos;
- Tratamento de distonia cervical;
- Tratamento de espasmo hemifacial;
- Tratamento de espasticidade muscular (vide Item 8. Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco.);
- Tratamento de linhas faciais hiperkinéticas;

- Tratamento de hiperidrose focal palmar e axilar;
- *Tratamento de incontinência urinária causada por hiperatividade neurogênica do músculo detrusor da bexiga, não tratada adequadamente por anticolinérgicos;*
- Profilaxia em adultos de migrânea crônica\* - enxaquecas crônicas e refratárias
- com comprometimento importante da qualidade de vida e das atividades diárias (laborativas, sociais, familiares e de lazer) o termo “enxaqueca” e “migrânea” são sinônimos.

**Indicação proposta:** alternativa para o tratamento da bexiga neurogênica (hiperativa) após o efeito negativo na qualidade de vida dos efeitos adversos do tratamento com anticolinérgicos orais e/ou abandono com esta terapêutica.

**Posologia:** A dose recomendada de 200U de BOTOX® é injetada sob visualização cistoscópica direta nas paredes do músculo detrusor e cúpula, evitando o trígono e a base vesical. A agulha deve ser inserida no músculo detrusor com aproximadamente 2 mm de profundidade, e devem ser aplicadas 30 injeções de 1ml cada, com espaços de aproximadamente 1 cm entre elas. O fabricante informa que a dose única pode ser suficiente, mas se os efeitos clínicos da primeira injeção declinarem e o médico considerar a necessidade do re-tratamento, as injeções não devem ser aplicadas com intervalos menores que 3 meses.

**Forma da Administração:** Segundo a bula do medicamento, a toxina botulínica do tipo A1 *reconstituída é injetada por via intramuscular no músculo detrusor com o auxílio de um cistoscópio flexível ou rígido. A bexiga deve ser instilada com solução salina suficiente para proporcionar visualização adequada para realizar as injeções. Pode ser utilizada uma lavagem com anestésico local (por exemplo, lidocaína) ou sedação, para facilitar as injeções para pacientes que apresentam problemas para tolerar o procedimento (ex., espasticidade, disreflexia autonômica, etc). O anestésico local ou a sedação devem ser administrados conforme rotina do especialista. Depois da aplicação das injeções, a solução salina utilizada para visualização das paredes da bexiga deve ser imediatamente drenada.*

**Apresentações disponíveis:** frasco-ampola de 100 U e de 200 U.

**Contraindicações:** Segundo a bula do Botox®, este medicamento é contraindicado em pessoas com antecedentes hipersensibilidade a qualquer dos ingredientes contido na formulação e na presença de infecção no local da aplicação.

**Eventos adversos:** Os eventos adversos gerais e para o tratamento da bexiga neurogênica apresentados na bula<sup>7</sup> do medicamento comercializado pelo demandante no Brasil estão listados abaixo.

## **Reações Adversas Gerais**

*Em geral as reações adversas ocorrem dentro dos primeiros dias após a injeção e embora geralmente sejam transitórias, podem apresentar duração de vários meses, ou em raros casos, mais longa. A fraqueza muscular representa uma ação farmacológica esperada da toxina botulínica no tecido muscular. Entretanto, também ocorreu fraqueza de músculos adjacentes e/ou músculos distantes, devido à difusão da toxina.*

*Conforme esperado para qualquer procedimento injetável, dor no local de aplicação, inflamação, parestesia, hipoestesia, sensibilidade anormal à compressão, intumescimento/edema, eritema, infecção localizada, hemorragia e/ou ardor foram associados com a injeção. Dor não relacionada com a punção e/ou ansiedade, podem resultar em resposta vaso vagal, incluindo hipotensão sintomática transitória e síncope.*

## **Reações adversas - frequência por indicação**

*Os parâmetros de frequência das reações adversas para cada indicação são definidos como: Muito comum ( $> 1/10$ ), Comum ( $> 1/100$  e  $< 1/10$ ), Incomum ( $> 1/1.000$  e  $< 1/100$ ), Rara ( $> 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ ) e Muito rara ( $< 1/10.000$ ).*

*Os dados de segurança de um estudo clínico de Fase II envolvendo 38 pacientes tratados com BOTOX® mostrou relato das seguintes reações adversas:*

*Muito Comuns: infecção do trato urinário e dor no local da injeção.*

*Comuns: hematúria.*

*Além disso, foram relatadas na literatura: retenção urinária, fraqueza muscular, dor pélvica e disúria.*

**Preço CMED da apresentação:** R\$ 1.324,51 (frasco de 100U) e R\$ 2.649,03 (frasco de 200U).

**Preço proposto para incorporação:** R\$ 419,48 (frasco de 100U) e R\$ 838,96 (frasco de 200U).

## **Necessidade de uso de outras tecnologias de diagnóstico ou terapêuticas, no caso da incorporação da tecnologia em questão:**

O medicamento deve ser administrado por médico especialista, utilizando seringas de 10mL e 35 mL, agulhas de calibre 25, 27 ou 30 para músculos superficiais e 22 para músculos mais profundos, sob técnica asséptica. Para a espasticidade focal,

pode ser útil a localização dos músculos envolvidos por eletromiografia ou por técnicas de estimulação elétrica dos nervos.

Há necessidade de anestesia local (com ou sem sedação) ou anestesia geral.

O procedimento gera resíduos infectantes que devem ser descartados conforme a legislação vigente.

**Observação:** A toxina botulínica é ofertada pelo SUS para o tratamento de distonias focais e espasmo hemifacial.

### 3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

**Demandante:** Allergan Produtos Farmacêuticos Ltda.

#### EVIDÊNCIA CLÍNICA:

O demandante apresentou uma revisão sistemática elaborada por ele mesmo.

A revisão sistemática foi baseada em uma pergunta estruturada, explícita, que não especificou os comparadores e nem os desfechos a serem avaliados. A busca pelos estudos foi completa e detalhada, entretanto incluiu, além de estudos clínicos randomizados, ensaios não controlados e observacionais.

O demandante incluiu, em sua análise, três ensaios clínicos controlados, três ensaios clínicos não controlados e dois estudos observacionais. Os primeiros são considerados de melhor evidência que os demais e, por isso, a análise dos resultados pode não ter gerado evidência científica adequada.

Segundo a revisão realizada pelo demandante, há eficácia e segurança para a utilização da toxina botulínica para o tratamento da bexiga hiperativa, mas a análise dos estudos incluídos não permite afirmar que a relação risco e benefício é vantajosa para o paciente tal qual se afirma na discussão.

### 4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Além da análise dos estudos apresentados pelo demandante, a Secretaria-Executiva da CONITEC realizou busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de encontrar Revisões Sistemáticas e Ensaios Clínicos Randomizados (ECR), estudos que são considerados a melhor evidência para avaliar a eficácia de uma tecnologia usada para tratamento.

As bases pesquisadas foram Medline (via PubMed), The Cochrane Library (via Bireme) e CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*). Os termos utilizados na busca foram “toxinum botulinum type a”, “urinary incontinence”, “neurogenic detrusor overactivity”. Foram considerados os estudos publicados até o dia 19/06/2012, nos idiomas inglês, português ou espanhol.

Foi encontrada uma revisão sistemática atualizada que avaliou a segurança e eficácia da toxina botulínica para o tratamento da bexiga hiperativa<sup>4</sup>. Esta revisão não foi incluída na documentação apresentada pelo demandante. Não foram encontrados novos ensaios clínicos randomizados publicados até a data da elaboração deste relatório.

Dezenove estudos foram incluídos na revisão sistemática. Incluíram-se na revisão aqueles estudos que avaliaram homens e mulheres adultos diagnosticados com a síndrome idiopática ou neurogênica de bexiga hiperativa, independentemente se eles tinham incontinência urinária de esforço. A intervenção buscada foi o uso da toxina botulínica intravesical comparado com: não houve intervenção placebo; modificação de estilo de vida; reeducação da bexiga; tratamentos farmacológicos, cirurgia, técnicas de instilação da bexiga; neuromodulação, e diferentes tipos de toxina, doses e as técnicas de injeção de toxina botulínica.

Considera-se a revisão sistemática de boa qualidade, segundo recomendação do Ministério da Saúde<sup>5</sup>, ou seja, a revisão tem uma pergunta estruturada, explícita e sensível, e, para respondê-la, foi realizada a busca detalhada por estudos relevantes. Apesar de nem todos os estudos primários incluídos na revisão terem qualidade metodológica adequada para responder a pergunta, já que nem todos são randomizados e duplos-cegos e por terem número pequeno de participantes, estas características dos estudos são comuns para este tipo de doença e tratamento analisado. Na revisão, a avaliação dos estudos incluídos pode ser reproduzida, mas os resultados não foram semelhantes de estudo para estudo, embora tenham apresentado estimativa para os efeitos do tratamento/exposição. Os desfechos apresentados pelos estudos são clinicamente relevantes, mas não houve comparação entre a toxina botulínica e os antimuscarínicos para obtenção destes desfechos.

#### **Quanto ao tipo de toxina analisada**

Dez dos estudos incluídos na revisão em comparação toxina botulínica intravesical com o placebo. Dois estudos usaram toxina botulínica do tipo B e outros oito estudos utilizaram toxina botulínica tipo A, dois deles em comparação de 300 U de toxina botulínica tipo A com placebo, dois em comparação 200 U de toxina botulínica tipo A com placebo, dois comparados tanto de 300 U e 200 U com placebo e duas utilizado 500 U de toxina botulínica do tipo A versus placebo.

Todos os estudos utilizaram um único tratamento com toxina botulínica, exceto um, no qual os participantes receberam injeção de toxina a cada seis meses.

#### **Quanto ao tamanho das amostras**

Os estudos incluídos eram pequenos, variando de 14 a 77 participantes com uma média de 37 participantes. A maioria dos estudos foi duplo-cego e em todos os pacientes foram distribuídos de forma aleatória.

Em dois dos estudos incluídos na revisão, houve cruzamento entre as amostras, ou seja, os pacientes se misturaram durante o ensaio.

#### **Quanto aos participantes**

A maioria dos estudos incluídos envolveu participantes com bexiga hiperativa neurogênica, muitas vezes devido à lesão da medula espinhal ou esclerose múltipla. Sete estudos incluíram apenas os participantes com bexiga hiperativa idiopática, ou seja, quando não se tem causa definida.

A maioria dos participantes era refratária ao tratamento com antimuscarínicos ou não tolerou o tratamento com estes medicamentos.

As características demográficas dos pacientes nem sempre estiveram claras nos estudos primários. Homens e mulheres foram pacientes em 18 dos estudos, apenas um avaliou somente mulheres.

Houve grande variação na faixa entre os estudos (14 anos a 89 anos).

#### **Quanto aos desfechos analisados**

As medidas de desfecho incluídos no estudo foram variadas, o que tornou difícil a comparação quantitativa dos dados entre os estudos. Muitas vezes, apenas as medidas de significância estatística foram relatadas, e, por vezes, sem os dados de cada grupo.

Alguns resultados reportados em várias publicações eram muitas vezes abstratos e foram inutilizados para comparação na revisão. No entanto, desfechos relevantes foram utilizados pela maioria dos pesquisadores, como a medida de qualidade de vida, episódios de incontinência, e medidas urodinâmicas objetivas.

No total, dez estudos avaliaram o número de episódios de incontinência, 11 medidas de qualidade de vida, e dez estudos com resultados urodinâmicos. Seis estudos utilizaram dados subjetivos de sintomas, tais como frequência e noctúria.

#### **Quanto ao seguimento dos pacientes**

Todos os estudos primários acompanharam os participantes após uma única injeção intravesical de toxina botulínica.

O período de seguimento variou de seis semanas a 24 meses entre os estudos incluídos na revisão. Em vários estudos o acompanhamento estava em andamento quando foram publicados.

#### **Risco de viés nos estudos primários incluídos**

Detalhes da metodologia dos estudos eram frequentemente pouco claras.

#### **Acompanhamento e exclusões de pacientes nos estudos**

Não houve preocupações com a exclusão de participantes. Todos os estudos incluídos eram de pequeno tamanho variando de 14 a 77 participantes. Apenas alguns dos estudos realizados calcularam o número adequado de participantes. Vários estudos incluíram participantes que, como grupo, tiveram bexiga hiperativa de etiologia mista. As desistências foram pouco descritas nos estudos.

Apenas um dos estudos mencionou que dois pacientes que não completaram o acompanhamento devido a um evento adverso.

#### **Risco adicional de viés**

A toxina botulínica foi fornecida para utilização em 4 estudos. As empresas farmacêuticas financiaram total ou parcialmente 5 dos estudos. Apenas em 2 estudos os autores declararam claramente não terem conflitos de interesses.

#### **Resultados da Revisão Sistemática**

##### **- Quanto à eficácia**

Todos os estudos demonstraram a superioridade da toxina botulínica em relação ao placebo. Baixas doses de toxina botulínica (100 a 150 U) pareceram ter efeitos benéficos. Doses superiores (300 U) parecem ser mais eficazes e mais duradouras, porém com mais efeitos colaterais.

Os pacientes que receberam doses repetidas de toxina botulínica parecem não se tornarem refratários ao medicamento.

A injeção toxina botulínica intravesical pareceu ser segura, no entanto, um estudo foi interrompido devido a uma taxa inaceitável de retenção urinária.

Há eficácia demonstrada (60 a 90% dos pacientes tiveram resposta clínica), mas ainda há dúvidas sobre a melhor dose a ser utilizada. A revisão incluiu análise de doses que variam de 100 a 300 U dos dois tipos de toxina (A e B), mas as evidências produzidas atualmente não permitiram definir a dose ideal. Os resultados da revisão sugerem que se obtém eficácia com 100 U semelhante aos pacientes que receberam 200 e 300 U, com o benefício de se reduzir os potenciais eventos adversos.

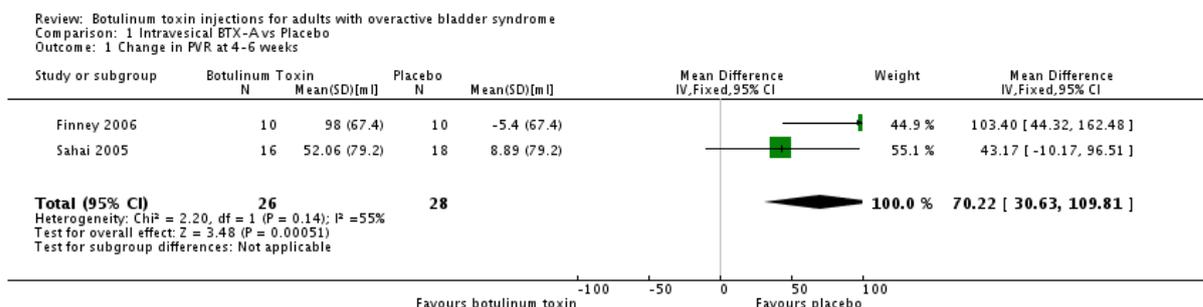
A dose sugerida pelo demandante (Allergan) em bula do medicamento Botox® é a de 200 U de toxina botulínica do tipo A para o tratamento da bexiga hiperativa.

Para os autores da revisão sistemática, os resultados dos estudos primários sugerem que a toxina botulínica do tipo A seja mais eficaz que a toxina botulínica do tipo B para o tratamento da bexiga hiperativa.

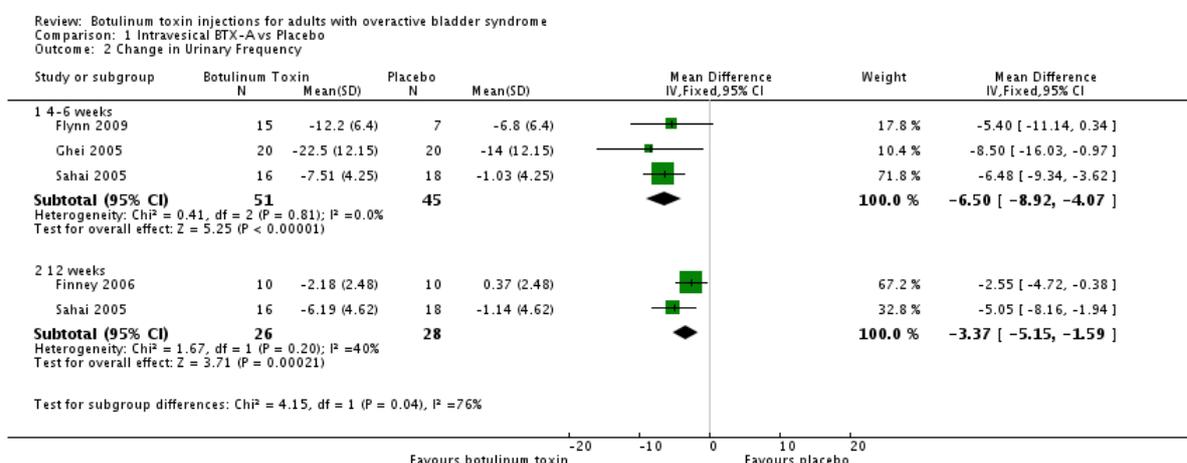
Segundo a revisão sistemática, a duração do efeito da toxina botulínica do tipo A pode variar de três a doze meses. Essa variação de tempo pode ter ocorrido devido à variação de doses utilizadas nos estudos primários e à duração dos estudos, que, muitas vezes, não acompanharam os pacientes por tempo suficiente para avaliar toda a duração do efeito do medicamento. Ainda não há estudos elegíveis que comparassem ou combinassem a toxina botulínica com outros tratamentos.

Os desfechos sobre os quais foi possível comparar os estudos foram o volume residual de urina na bexiga em 4 a 6 semanas (Gráfico 1), frequência de micção (Gráfico 2) e episódios de incontinência (Gráfico 3). Ressalta-se que todos os estudos incluídos nesta avaliação compararam a toxina botulínica do tipo A ao placebo.

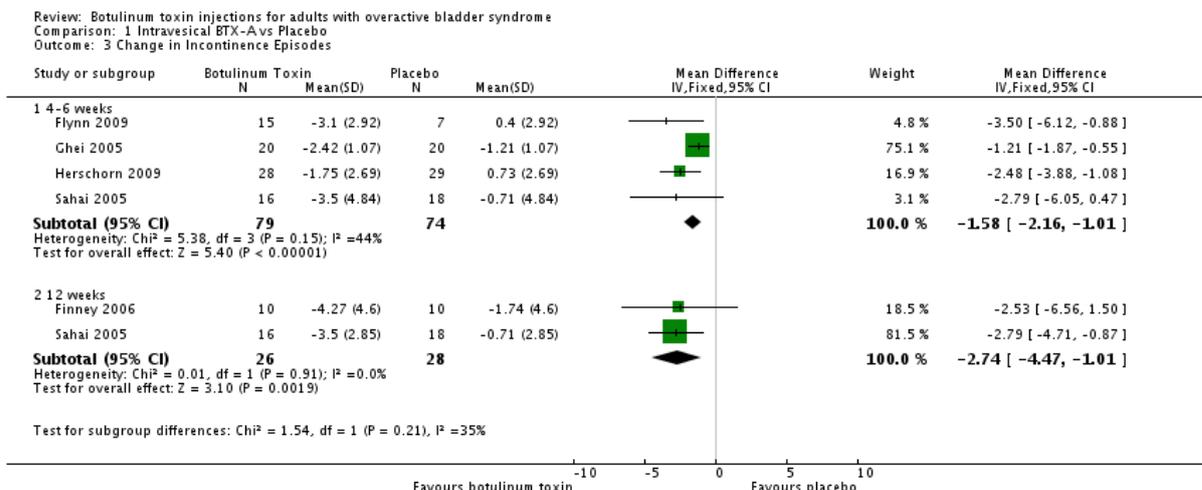
**Gráfico 1 – Comparação entre toxina botulínica do tipo A e placebo para a redução do volume residual de urina na bexiga.**



**Gráfico 2 – Comparação entre toxina botulínica do tipo A e placebo para a redução da frequência de micção.**



**Gráfico 3 – Comparação entre toxina botulínica do tipo A e placebo para a redução dos episódios de incontinência.**



**- Quanto à segurança**

Os resultados sobre segurança ainda são limitados. O principal evento adverso associado ao uso da toxina é a redução ou paralisia das funções da bexiga, necessitando de introdução de cateter para a retirada da urina, o que pode aumentar o risco de infecção. Estes eventos adversos foram os mais comuns dentre os citados nos estudos primários.

Um estudo foi interrompido antes do planejado porque a freqüência de eventos adversos foi considerada inaceitável. Doze dos 28 pacientes em tratamento desenvolveram retenção urinária necessitando de cateterismo, e 44% tiveram diagnóstico de infecções do trato urinário (ITU). Este estudo, que acompanhou rigorosamente os eventos adversos, notou que os pacientes do grupo sem intervenção (placebo) também apresentaram alguns eventos adversos, que, portanto, poderiam ter sido causados por razões alheias ao tratamento com toxina botulínica.

Dentre os demais estudos que não foram interrompidos, em apenas um caso foi declarada a interrupção do tratamento do paciente em tratamento com a toxina botulínica.

Segundo a revisão sistemática, os pacientes que não querem ou não podem ser submetidos a procedimento de cateterismo para o esvaziamento da bexiga não devem ser tratados com a toxina botulínica.

### **Busca por avaliação da tecnologia por outros países**

Além da busca por evidências, foi realizada busca por relatórios de órgãos de avaliação e incorporação de tecnologias de países como a Austrália, Canadá, Escócia e Inglaterra.

Não foram encontradas avaliações da demanda por esta tecnologia para o tratamento da bexiga hiperativa na Inglaterra (*National Institute for Health and Clinical Excellence -NICE*), no Canadá (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH*) e na Escócia (*Scottish Medicines Consortium - SMC*).

Nas agências da Austrália e da Inglaterra há protocolos que recomendam o uso da toxina botulínica para o tratamento de bexiga hiperativa em pacientes que não responderam a outros tratamentos farmacológicos.

Ressalta-se que a agência inglesa NICE, quando publicou o protocolo em 2006, enfatizou que a toxina botulínica não era aprovada naquele país para o tratamento da bexiga hiperativa. Atualmente, o medicamento já possui tal indicação aprovada em bula naquele país, porém não foram encontradas novas avaliações da tecnologia e nem novos protocolos emitidos pela agência NICE.

## **5. IMPACTO**

Na análise de impacto orçamentário, o demandante estima que 40% dos pacientes com bexiga hiperativa tratados atualmente com anticolinérgicos orais ou outro tipo de tratamento passarão a utilizar a toxina botulínica.

A análise do demandante que comparou o uso da toxina botulínica ao tratamento farmacológico hoje disponível no SUS, estima que haverá impacto orçamentário negativo até o ano 4, quando o tratamento atual passa a ter menores custos anuais. Ao final de 10 anos, o custo incremental seria de R\$ 193.911.745,00.

Segundo o demandante, em todos os cenários avaliados no estudo de custo-efetividade, a toxina botulínica mostrou-se mais eficaz, mas também mais custosa. Entretanto, o demandante não apresentou a razão de custo-efetividade incremental.

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência atualmente disponível sobre a eficácia da toxina botulínica para o tratamento da bexiga hiperativa é de nível 1A, maior nível de evidência<sup>8</sup>. 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 (anexo), 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.

## 7. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

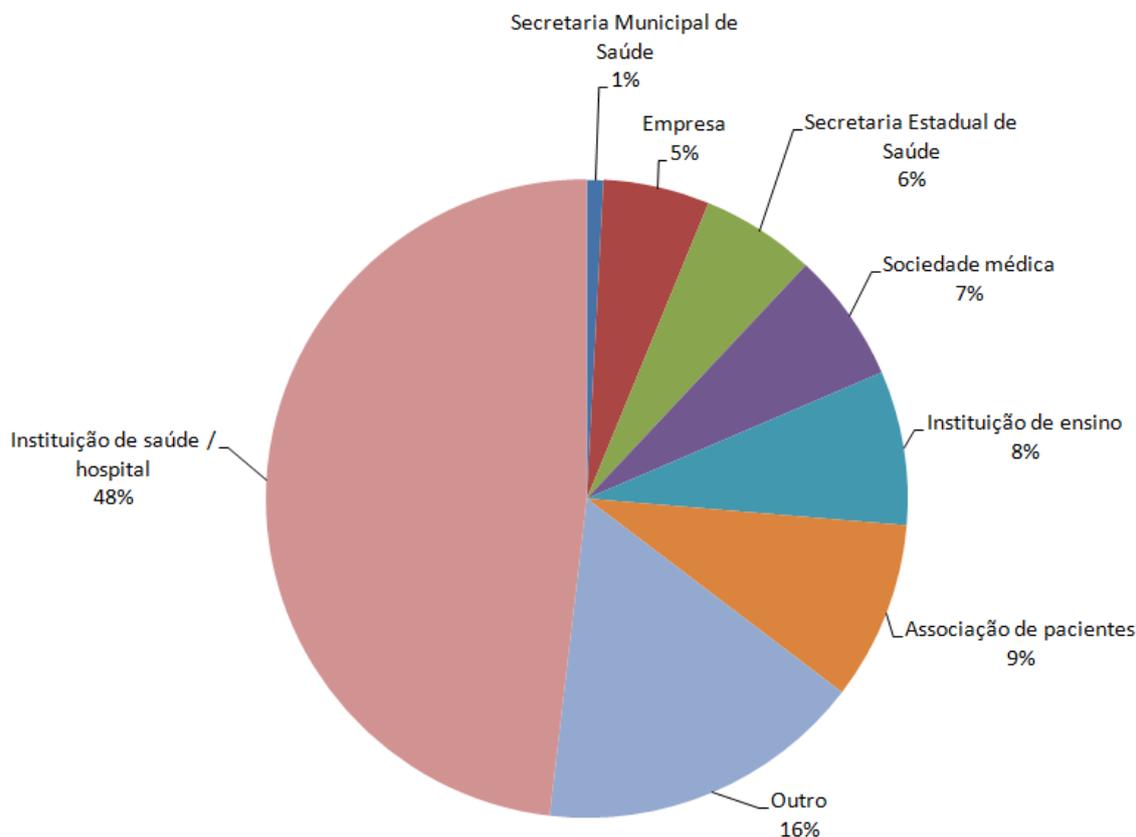
A CONITEC, na 1ª reunião extraordinária de 04/07/2012, não recomendou a incorporação da toxina botulínica do tipo A, considerando que este é um tratamento para pacientes que falharam a alternativas menos complexas, como o tratamento farmacológico com anticolinérgicos. Ademais, a dose ideal da toxina 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.

## 8. CONSULTA PÚBLICA

Foram recebidas 215 contribuições durante a consulta pública do relatório CONITEC nº 15, que tratou da demanda sobre “Toxina Botulínica do Tipo A, apresentação de 200 U, para o tratamento da bexiga hiperativa”. A consulta se deu no período de 18 a 27 de julho de 2012. Foram consideradas contribuições que foram encaminhadas pelo site da CONITEC, em formulário próprio, no período estabelecido.

Dentre as contribuições enviadas (Gráfico 1), a maioria foi encaminhada por especialistas de instituições de saúde/hospitais (48%), seguido de contribuições de associações de pacientes (9%), de instituições de ensino (8%) e de sociedades médicas.



**Gráfico 1** – Proporção relacionada à origem das contribuições com a consulta pública.

As 215 contribuições foram analisadas pela Secretaria-Executiva e pela Plenária da CONITEC, tendo sido agrupadas por tema. As sugestões relacionadas a cada tema

também foram agrupadas por similaridade de conteúdo. Por fim, foi realizada a avaliação das sugestões, comentadas conforme quadro a seguir:

Tema	Sugestão dos participantes da consulta pública	Avaliação da Sugestão
Eficácia da tecnologia.	<p>Botox® é eficaz para o tratamento da bexiga hiperativa e deve ser incorporado.</p> <p>Pacientes que apresentam bexiga hiperativa anseiam por este tratamento.</p>	<p>Conforme item 6 deste relatório, pág. 15, “A evidência atualmente disponível sobre a eficácia da toxina botulínica para o tratamento da bexiga hiperativa é de nível 1A, maior nível de evidência<sup>8</sup>. 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.” Portanto, o relatório da CONITEC menciona que há eficácia do medicamento. Ressalta-se que a recomendação da CONITEC é pela não recomendação da incorporação exclusiva do medicamento demandado, ou seja, o Botox® (toxina botulínica do tipo A, produzida pela Allergan Produtos Farmacêuticos Ltda). A CONITEC, ciente que esta condição é crítica para a qualidade de vida da população que a apresenta, recomendou a elaboração de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas dessa condição, englobando a terapêutica clínica e cirúrgica (item 9 do relatório, página 18).</p>
Dose para utilização no tratamento da bexiga hiperativa.	<p>A experiência de especialistas e os estudos apontam para uso de 200 unidades, porém alguns citam uso de 100 unidades do medicamento.</p>	<p>Os relatos corroboram com o relatório publicado pela CONITEC, à medida que se mantém a dúvida sobre a dose ideal a ser utilizada. Por este motivo, a CONITEC não recomendou a incorporação do</p>

		Botox®, mas recomendou a elaboração de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas dessa condição, englobando a terapêutica clínica e cirúrgica para o tratamento da bexiga hiperativa (item 9 do relatório, página 18).
Novas evidências	Estudos anexados comprovam as evidências de eficácia e segurança do Botox®.	As evidências enviadas corroboram com este relatório, à medida que informam os potenciais benefícios na utilização da toxina botulínica do tipo A para o tratamento da bexiga hiperativa, mas citam a incerteza quanto à dose a ser utilizada e os cuidados que são necessários na aplicação do medicamento. Um dos documentos enviados demonstra que a <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH</i> recomendou a incorporação do medicamento no Canadá desde que sejam observadas as seguintes condições: pacientes que não responderam ao tratamento com anti-colinérgicos ou são intolerantes a estes medicamentos; e os tratamentos subsequentes não podem ser inferiores a 36 semanas.

## 9. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 7ª reunião ordinária do dia 02/08/2012, por unanimidade, deliberaram por recomendar a não incorporação do medicamento Botox® para o tratamento da bexiga hiperativa. No entanto, recomendaram a elaboração de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas dessa condição, englobando a terapêutica clínica e cirúrgica.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 11/2012 na 7ª reunião ordinária de 02/08/2012.

## 10. DECISÃO

### **PORTARIA Nº40, DE 27 DE SETEMBRO DE 2012**

Torna pública a decisão de não incorporar o medicamento Botox® para o tratamento da bexiga hiperativa no Sistema Único de Saúde (SUS) e recomendar a elaboração de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas dessa condição, englobando a terapêutica clínica e cirúrgica.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica não incorporado o medicamento Botox® para o tratamento da bexiga hiperativa no Sistema Único de Saúde (SUS) e recomenda a elaboração de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas dessa condição, englobando a terapêutica clínica e cirúrgica.

Art. 2º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

**CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA**

Publicação no Diário Oficial da União: D.O.U. Nº 194, de 05 de outubro de 2012, pág.98

## 11. REFERÊNCIAS

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, van Kerrebroeck P, Victor A, Wein A. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002;21:167-178
2. Wein AJ and Rovner ES. Definition and epidemiology of overactive bladder. *Urology* 2002;60 (Suppl.5A):07-12
3. Arruda RM, Kopelman A, Sartori MGF, Lima GR, Baracat EC, Girão MJBC. Bexiga hiperativa. UNIFESP - Escola Paulista de Medicina. Fevereiro de 2006. Disponível em <http://www.uroginecologia.com.br/index/?q=node/9>. Acessado em 28/06/2012.
4. Duthie James B, Vincent Michael, Herbison G Peter, Wilson David Iain, Wilson Don. Botulinum toxin injections for adults with overactive bladder syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 05, Art. No. CD005493. DOI: 10.1002/14651858.CD005493.pub3, 2012.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas para elaboração de pareceres técnico-científicos para o Ministério da Saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília : Ministério da Saúde, 2011.
6. Robinson D, Cardozo L. Overactive bladder: diagnosis and management. *Maturitas*. 2012 Feb;71(2):188-93.
7. Bula do Medicamento Botox<sup>®</sup> comercializado no Brasil, apresentada pela empresa quando submeteu o processo.
8. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine – Grades of Recommendation - Disponível em: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>

**ANEXO:**

**RELAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS OFERECIDOS PELO SUS PARA A DOENÇA**

**INCONTINÊNCIA URINÁRIA – CID 10 : R32**

Ministério da Saúde – MS

Secretaria de Atenção à Saúde  
Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS

Procedimento x CID

**0303150050 - TRATAMENTO DE OUTRAS DOENÇAS DO APARELHO URINARIO**

R32 - Incontinência urinária não especificada

**0409010499 - TRATAMENTO CIRURGICO DE INCONTINENCIA URINARIA VIA ABDOMINAL**

R32 - Incontinência urinária não especificada

**0409020044 - INJECAO DE GORDURA / TEFLON PERI-URETRAL**

R32 - Incontinência urinária não especificada

**0409020117 - TRATAMENTO CIRURGICO DE INCONTINENCIA URINARIA**

R32 - Incontinência urinária não especificada

**0409070203 - OPERACAO DE BURCH**

R32 - Incontinência urinária não especificada

**0409070270 - TRATAMENTO CIRURGICO DE INCONTINENCIA URINARIA POR VIA VAGINAL**

R32 - Incontinência urinária não especificada

**0701060018 - BARREIRAS PROTETORAS DE PELE SINTETICA E/OU MISTA EM FORMA DE PO / PASTA E/OU PLACA**

R32 - Incontinência urinária não especificada

**BEXIGA NEUROGÊNICA- CID 10 : N31**

Ministério da Saúde – MS  
Secretaria de Atenção à Saúde  
Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS  
Procedimento x CID

**0302010017 - ATENDIMENTO FISIOTERAPÊUTICO EM PACIENTE NO PRÉ/PÓS CIRURGIAS UROGINECOLÓGICAS**

N310 - Bexiga neuropática não-inibida não classificada em outra parte

N311 - Bexiga neuropática reflexa não classificada em outra parte

N312 - Bexiga neuropática flácida não classificada em outra parte

N318 - Outra disfunção neuromuscular da bexiga

N319 - Disfunção neuromuscular não especificada da bexiga

**0302010025 - ATENDIMENTO FISIOTERAPÊUTICO EM PACIENTES C/ DISFUNÇÕES UROGINECOLÓGICAS**

- N310 - Bexiga neuropática não-inibida não classificada em outra parte
- N311 - Bexiga neuropática reflexa não classificada em outra parte
- N312 - Bexiga neuropática flácida não classificada em outra parte
- N318 - Outra disfunção neuromuscular da bexiga
- N319 - Disfunção neuromuscular não especificada da bexiga

## **0303150033 - TRATAMENTO DE DOENCAS INFLAMATORIAS DOS ORGAOS PELVICOS FEMININOS**

- N310 - Bexiga neuropática não-inibida não classificada em outra parte
- N311 - Bexiga neuropática reflexa não classificada em outra parte
- N312 - Bexiga neuropática flácida não classificada em outra parte
- N318 - Outra disfunção neuromuscular da bexiga

## **0303150050 - TRATAMENTO DE OUTRAS DOENCAS DO APARELHO URINARIO**

- N310 - Bexiga neuropática não-inibida não classificada em outra parte
- N311 - Bexiga neuropática reflexa não classificada em outra parte
- N312 - Bexiga neuropática flácida não classificada em outra parte
- N318 - Outra disfunção neuromuscular da bexiga
- N319 - Disfunção neuromuscular não especificada da bexiga

## **0309030013 - CATETERISMO EVACUADOR DE BEXIGA**

- N310 - Bexiga neuropática não-inibida não classificada em outra parte
- N311 - Bexiga neuropática reflexa não classificada em outra parte
- N312 - Bexiga neuropática flácida não classificada em outra parte
- N318 - Outra disfunção neuromuscular da bexiga
- N319 - Disfunção neuromuscular não especificada da bexiga

## **0409010090 - CISTOSTOMIA**

- N312 - Bexiga neuropática flácida não classificada em outra parte
- N318 - Outra disfunção neuromuscular da bexiga
- N319 - Disfunção neuromuscular não especificada da bexiga

## **0409010359 - PUNCAO / ASPIRACAO DA BEXIGA**

- N312 - Bexiga neuropática flácida não classificada em outra parte
- N318 - Outra disfunção neuromuscular da bexiga
- N319 - Disfunção neuromuscular não especificada da bexiga

## **0409010413 - TRATAMENTO CIRURGICO DE BEXIGA NEUROGENICA**

- N310 - Bexiga neuropática não-inibida não classificada em outra parte
- N311 - Bexiga neuropática reflexa não classificada em outra parte
- N312 - Bexiga neuropática flácida não classificada em outra parte
- N318 - Outra disfunção neuromuscular da bexiga
- N319 - Disfunção neuromuscular não especificada da bexiga

## **0409010502 - TRATAMENTO CIRURGICO DE REFLUXO VESICO-URETERAL**

- N319 - Disfunção neuromuscular não especificada da bexiga

## **0409020117 - TRATAMENTO CIRURGICO DE INCONTINENCIA URINARIA**

- N312 - Bexiga neuropática flácida não classificada em outra parte
- N318 - Outra disfunção neuromuscular da bexiga
- N319 - Disfunção neuromuscular não especificada da bexiga

## **0414020413 - TRATAMENTO ODONTOLOGICO PARA PACIENTES COM NECESSIDADES ESPECIAIS**

- N310 - Bexiga neuropática não-inibida não classificada em outra parte
- N311 - Bexiga neuropática reflexa não classificada em outra parte
- N312 - Bexiga neuropática flácida não classificada em outra parte
- N318 - Outra disfunção neuromuscular da bexiga
- N319 - Disfunção neuromuscular não especificada da bexiga