



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DO PARÁ



NOTA TÉCNICA MEDICAMENTOS PARA COMPLICAÇÕES DA LESÃO MEDULAR

PROCESSO: [REDACTED]

Solicitante :ATILA JOSÉ DE MATTOS SOUSA – GABINETE DO DES. ROBERTO GONÇALVES DE MOURA

SIGADOC: [REDACTED]

1. RESUMO EXECUTIVO:

A presente nota técnica foi solicitada pela Assessoria de Gabinete do Des. Roberto Gonçalves de Moura a respeito dos medicamentos DULOXETINA 30 MG, GABAPENTINA 300 MG, PREGABALINA 150 MG, OXIBUTININA 5 MG, AMIODARONA 100 MG, BISOPROLOL 2,5 MG e PACO 30/500 MG para uso de paciente de 28 anos de idade, que apresenta paraplegia secundária a traumatismo raquimedular causado por projétil de arma de fogo, nível neurológico T11 (escala ASIA – American Spinal Injury Association), com bexiga e intestino neurogênicos e dor neuropática.

2. PERGUNTAS ENCAMINHADAS:

- a. Os medicamentos solicitados, conforme o diagnóstico descrito, que não constam na Relação Nacional de Medicamentos (RENAME) e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDTs) do SUS, são indicados, com base em evidências científicas para o tratamento das condições apresentadas pelo paciente?
- b. Existem medicamentos com o mesmo princípio ativo ou capacidade terapêutica similar oferecidos pelo SUS?
- c. Há justificativa para a prescrição dos medicamentos específicos diferenciados em razão da peculiar condição do paciente?
- d. Os medicamentos dos SUS podem substituir os prescritos sem prejuízo ao paciente?
- e. O tratamento prescrito é urgente? A ausência dele gera quais consequências?

SOBRE A DULOXETINA 30 MG :

A duloxetina é um antidepressivo do grupo dos inibidores seletivos de recaptção de serotonina e noradrenalina (ISRSN), por isso chamados duais. Desse grupo fazem parte também a venlafaxina, desvenlafaxina e milnaciprano. Destes, apenas o minalciprano não tem registro na ANVISA. Os ISRSN não fazem parte da RENAME.



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DO PARÁ



As indicações em bula aprovada pela ANVISA da duloxetine¹ são :

- ✦ Transtorno depressivo maior
- ✦ Dor neuropática periférica diabética
- ✦ Fibromialgia em pacientes com transtorno depressivo maior
- ✦ Dor crônica associada à dor lombar crônica
- ✦ Dor crônica associada a osteoartrose de joelho em maiores de 40 anos
- ✦ Transtorno de ansiedade generalizada

Revisão da Colaboração Cochrane de 2012 comparando a duloxetine a outros antidepressivos para tratamento da depressão concluiu que este ISRSN não parece ter vantagem significativa sobre os outros antidepressivos², incluindo a fluoxetina, que faz parte da RENAME e pode substituir o medicamento requerido sem prejuízo ao paciente. SOBRE A GABAPENTINA 300 MG :

A gabapentina é um análogo do neurotransmissor ácido gama amino butírico (GABA) e tem primariamente ação anticonvulsivante. Faz parte do componente especializado da RENAME e, no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) consta sua indicação para o tratamento de dor crônica.

SOBRE A PREGABALINA 150 MG :

A pregabalina é um outro análogo do GABA, com ação anticonvulsivante e no controle da dor. Tem registro na ANVISA mas não foi incorporada ao SUS.

Consta na lista de indicações do FDA o tratamento da dor neuropática associada ao trauma raquimedular³.

Já a bula aprovada na ANVISA⁴ traz as seguintes indicações :

- ✦ Dor neuropática (com referência a estudos de eficácia em neuropatia diabética e neuralgia pós herpética apenas)
- ✦ Epilepsia
- ✦ Transtorno de ansiedade generalizada
- ✦ Fibromialgia

O efeito analgésico da pregabalina na dor aguda e crônica em adultos foi avaliado por uma revisão de 2009 da Colaboração Cochrane. Pregabalina nas doses de 300, 450 e 600 mg foi considerada moderadamente efetiva em pacientes com neuralgia pós-herpética, neuropatia diabética dolorosa, **dor neuropática central** e fibromialgia⁵.

Estudos randomizados e controlados mais recentes de boa qualidade metodológica tem demonstrado a eficácia da pregabalina no tratamento da dor



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DO PARÁ



central crônica associada à lesão da medula espinhal. Os efeitos colaterais mais relatados foram sonolência, edema, boca seca, fadiga e visão turva^{6,7}.

A pregabalina pode ser substituída pela gabapentina (fornecida pelo SUS) sem prejuízo ao paciente. Os dois medicamentos são considerados de primeira linha na recomendação do Grupo de Interesse Especial em Dor Neuropática da Associação Internacional para o Estudo da Dor sobre o tratamento da dor neuropática em adultos, de 2015¹¹.

SOBRE A OXIBUTININA :

A oxibutinina (Retemic ® 5 mg)causa o relaxamento da musculatura lisa da bexiga. Tem registro na ANVISA mas não está incluída na RENAME, não sendo fornecida, portanto, pelo SUS.

As Diretrizes de Atenção à Pessoa com Lesão Medular do Ministério da Saúde publicadas em 2015 recomendam que o manejo da bexiga neurogênica deve garantir esvaziamento vesical à baixa pressão, evitar estase urinária e perdas involuntárias de urina. Na maior parte dos casos, este esvaziamento deverá ser feito por cateterismo vesical intermitente, instituído de forma mandatária⁸.

Tratamento medicamentoso pode ser considerado depois de afastar a possibilidade de infecção urinária e ajustar a frequência de cateterismo vesical intermitente. São necessários estudos urodinâmicos para avaliação fisiológica e para guiar a intervenção farmacológica. Anticolinérgicos como oxibutinina diminuem o tônus vesical e suprimem os espasmos vesicais. Assim, a maioria dos pacientes, embora haja pouca evidência científica a respeito, são manejados com a combinação de cateterismo vesical intermitente e anticolinérgico oral⁹.

A oxibutinina pode contribuir para a melhora da qualidade de vida no que diz respeito às complicações urinárias entretanto, o componente mais importante e impactante do cuidado é o cateterismo vesical intermitente.

Uma opção disponível no SUS no caso de bexiga neurogênica hiperativa é a injeção de toxina botulínica A no detrusor (músculo liso da bexiga). Parece ser segura e muito eficiente no controle dos sintomas e melhora da qualidade de vida. Dose ótima, intervalo e eficácia a longo prazo ainda não foram definidos⁹.



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DO PARÁ



SOBRE A AMIODARONA 100 mg :

Amiodarona é um antiarrítmico disponível no SUS, dentro do componente básico da RENAME na apresentação de comprimidos de 200 mg.

SOBRE O BISOPROLOL 2,5 mg :

Bisoprolol é um betabloqueador cardiosseletivo e também bloqueador α_1 adrenérgico com efeito cronotrópico negativo. É registrado na ANVISA, mas indisponível no SUS.

No componente básico da RENAME há 2 betabloqueadores disponíveis : atenolol e carvedilol, igualmente eficazes no controle da pressão arterial e em outras condições onde o uso de betabloqueador é indicado.

SOBRE A ASSOCIAÇÃO CODEÍNA + PARACETAMOL (PACO 30+500 MG) :

Da associação acima, apenas o paracetamol é disponível no SUS, na apresentação de comprimidos de 500 mg.

A codeína é um analgésico opióide que se liga a receptores estereoespecíficos em vários sítios do sistema nervoso central, alterando tanto a percepção da dor quanto a percepção emocional da mesma. A bula aprovada pela ANVISA alerta para o risco alto de dependência química especialmente em indivíduos com quadros depressivos¹⁰.

Revisão sistemática com metanálise publicada pelo Grupo de Interesse Especial em Dor Neuropática da Associação Internacional para o Estudo da Dor em 2015 coloca os opióides como terceira linha, com recomendação fraca para o uso na dor neuropática¹¹.

3. CONCLUSÕES/RECOMENDAÇÕES

Os medicamentos GABAPENTINA e AMIODARONA (apresentação de cp 200 mg) são fornecidos pelo SUS.



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DO PARÁ



Há outros dois betabloqueadores pertencentes ao componente básico da RENAME que podem substituir o BISOPROLOL : atenolol e carvedilol.

DULOXETINA pode ser substituída pela fluoxetina, disponível no SUS. Em relação ao seu efeito analgésico na dor neuropática, é recomendado como primeira linha, **ao lado dos antidepressivos tricíclicos, em especial nortriptilina e amitriptilina**, ambos disponíveis no SUS.

GABAPENTINA e PREGABALINA pertencem à mesma classe farmacológica e há evidências científicas da eficácia de ambas no tratamento da dor neuropática. **Não há menção na literatura médica a respeito do uso associado de gabapentina e pregabalina.** A gabapentina é disponível no SUS.

O PARACETAMOL é via de regra ineficaz para o alívio da dor neuropática e não há evidência científica de boa qualidade que recomende o uso mandatório de OPIÓIDES(CODEÍNA), que figuram como terceira linha nesta indicação.

A tabela abaixo, retirada da revisão sistemática com metanálise "Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review, meta-analysis and updated NeuPSIG recommendations", descreve o grau de recomendação para drogas usadas no tratamento da dor neuropática¹¹ :



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DO PARÁ



Recommendations for individual drugs or drug classes based on the GRADE classification and for first-, second-, and third-line drugs for neuropathic pain. Drugs pertaining to the same drug class are presented in alphabetical order.

GRADE classification	Drugs	Daily dosages and dose regime	Recommendations
STRONG FOR	Gapabentin	1200–3600 mg TID	First-line
	Gabapentin ER/enacarbil	1200–3600 mg BID	First-line
	Pregabalin	300–600 mg BID	First-line
	SNRIs duloxetine/venlafaxine	60–120 mg QD (duloxetine);150–225 mg QD	First-line
	TCA's	(venlafaxine ER) 25–150 mg qd or BID	First-line ¹
WEAK FOR	Capsaicin 8% patches	1–4 patches to the painful area for 30–60 min every 3 months	Second-line (PNP) ²
	Lidocaine patches	1–3 patches to the painful area for up to 12 hours	Second-line (PNP)
	Tramadol	200–400 mg BID (tramadol ER) or TID	Second-line
	BTX- A (SC)	50–200 units to the painful area every 3 months	Third-line ; specialist use (PNP)
	Strong opioids	Individual titration	Third line ³
INCONCLUSIVE	Combination therapy		
	Capsaicin cream		
	Carbamazepine		
	Clonidine topical		
	Lacosamide		
	Lamotrigine		
	NMDA antagonists Oxcarbazepine		
	SSRI antidepressants Tapentadol		
	Topiramate		
Zonisamide			
WEAK AGAINST	Cannabinoids		
	Valproate		
STRONG AGAINST	Levetiracetam		
	Mexiletine		

Abbreviations: SNRIs=serotonin noradrenaline reuptake inhibitors. TCAs=tricyclic antidepressants. ER= extended release; BID : twice daily; QD : once daily. PNP=peripheral neuropathic pain.

A lesão da medula espinhal é um dos mais graves acometimentos que pode afetar o ser humano, com enorme repercussão física, psíquica e social. Cerca de um terço dos pacientes desenvolve dor crônica de forte intensidade. A dor pode ser um fator incapacitante às vezes mais importante que a própria perda motora⁸. Por isso, todos os esforços devem ser envidados para o tratamento desta e de outras complicações da lesão medular.

Todos os medicamentos requeridos são importantes para a melhora da condição emocional, da saúde física e da qualidade de vida, proporcionando, em última análise, a reintegração social necessária ao portador de lesão medular. Entretanto, convém ressaltar que há opções para aqueles que não constam na RENAME, conforme citado anteriormente nesta nota.

É aconselhável solicitar ao médico prescritor esclarecimentos sobre a escolha específica da duloxetina e do bisoprolol em detrimento dos medicamentos disponíveis no SUS e sobre a associação da gabapentina e pregabalina, não recomendada na literatura médica consultada.



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DO PARÁ



3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Bula duloxetine para profissional de saúde. Disponível em: www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula. Acesso em 22 de nov de 2018.
2. Cipriani, A. Duloxetine versus other anti-depressive agents for depression. Cochrane Database of Syst Rev 2012. Disponível em : www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006533. Acesso em: 22 de nov de 2018.
3. Pregabalin. IBM Micromex. Disponível em : www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian. Acesso em 22 de nov de 2018.
4. Bula pregabalina para profissional de saúde. Disponível em : www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula. Acesso em 22 de nov de 2018.
5. Moore RA, Straub S, Wiffen PJ et al. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2009. Disponível em: www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-chronic-non-cancerpain. Acesso em: 22 de nov de 2018.
6. Cardenas D, Niesoff E, Suda K e al. A 17-week, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel-group, multi-center trial of pregabalin for the treatment of chronic central neuropathic pain after spinal cord injury. Journal of pain, 2012, 13(4SUPPL.1), S62.
7. Cardenas DD, Niesoff E, Suda K e al. A randomized trial of pregabalin in patients with neuropathic pain due to spinal cord injury. Neurology, 2013, 80(6), 533-539.
8. Diretrizes de Atenção à Pessoa com Lesão Medular. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção À Saúde, Departamento de Ações Estratégicas e Departamento de Atenção Especializada. 2ª ed – Brasília: Ministério da Saúde, 2015.
9. Chronic complications of spinal cord injury and disease and disease. Disponível em: www.uptodate.com/contents/chronic-complications-of-spinal-cord-injury-and-disease. Acesso em: 22 de nov de 2018.
10. Bula Codein® para profissional de saúde. Disponível em : http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/ . Acesso em 22 de nov de 2018.
11. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review, metaanalysis and updated NeuPSIG recommendations. Disponível em : www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4493167/pdf/nihms702730.pdf. Acesso em 25 de Nov de 2018.



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DO PARÁ

