



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Nota Técnica N° 175 /2012

Brasília, maio de 2012.

Princípio Ativo: ácido tióctico.

Nome Comercial¹: Thioctacid®.

Sumário

1. O que é o ácido tióctico?	2
2. medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA? Para qual finalidade?	2
3. O medicamento possui preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED?	2
4. Há estudo de Revisão Sistemática para o medicamento desta Nota Técnica?	2
5. Como a Food and Drug Administration - FDA avalia o Medicamento?	4
6. Quais os países, com sistemas públicos de saúde semelhantes ao do Brasil, já analisaram e não asseguraram a dispensação pública do medicamento?	4
7. Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento?	4
8. O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento?	5

A presente Nota Técnica foi elaborada por médicos e farmacêuticos que fazem parte do corpo técnico e consultivo do Ministério da Saúde e possui caráter informativo, não se constituindo em Protocolo Clínico ou Diretriz Terapêutica. A Nota apresenta a política pública oferecida pelo Sistema Único de Saúde - SUS e tem por objetivos subsidiar a defesa da União em juízo e tornar mais acessível, aos operadores jurídicos em geral, informações de cunho técnico e científico,

¹ Saliente-se que:

- Receituário com nome de Medicamento de Referência: pode-se dispensar o Medicamento de Referência ou o Medicamento Genérico.

- Receituário com nome de Medicamento Similar: pode-se dispensar apenas o Medicamento Similar.

- Receituário com nome do fármaco (DCB ou DCI): pode-se dispensar qualquer medicamento das três categorias: Referência, Similar e Genérico.

Nesse sentido, a fim de minimizar o custo das ações judiciais envolvendo medicamentos intercambiáveis, é de salutar importância a observância de possível alteração de prescrição médica.

Fontes: Portaria n° 3.916 de 30 de outubro de 1998; RDC N° 84 de 19 de março de 2002; Resolução RDC N° 134/2003 e Resolução RDC N° 133/2003; Resolução RDC N° 51, DE 15 DE AGOSTO DE 2007. Lei 9.787, de 10 de fevereiro de 1999.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

disponibilizadas em documentos oficiais produzidos pelos órgãos competentes do SUS e/ou outras agências internacionais, sem substituí-los.

1. O que é o ácido tióctico?

O ácido tióctico é a substância ativa do medicamento com o nome comercial acima exposto. Experimentalmente, o ácido tióctico assemelha-se à insulina, ativando a recaptação de glicose no nervo, no músculo e nas células adiposas via fosfatidilinositol-3-quinase. Sua forma de apresentação é em comprimido revestido com 600mg e solução injetável 25mg/ml.

2. medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA? Para qual finalidade?

Sim, possui registro. O uso aprovado pela ANVISA é:

1. Tratamento dos sintomas da polineuropatia diabética periférica.

CASO o medicamento seja usado fora de tais indicações, configurar-se-á uso fora da bula, não aprovado pela ANVISA, isto é, uso terapêutico do medicamento que a ANVISA não reconhece como seguro e eficaz. Nesse sentido, o uso e as consequências clínicas de utilização desse medicamento para tratamento não aprovado e não registrado na ANVISA é de responsabilidade do médico.

3. O medicamento possui preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED?

A Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED, regulamentada pelo Decreto nº 4.766 de 26 de Junho de 2003, tem por finalidade a adoção, implementação e coordenação de atividades relativas à regulação econômica do mercado de medicamentos, voltados a promover a assistência farmacêutica à população, por meio de mecanismos que estimulem a oferta de medicamentos e a competitividade do setor.

Consoante informações na página eletrônica da ANVISA ², o medicamento **possui** preço registrado na CMED^{3,4}.

4. Há estudo de Revisão Sistemática para o medicamento desta Nota Técnica?

A neuropatia diabética, uma das principais complicações que aparece com o tempo de evolução crônica do diabetes mellitus, é caracterizada pela degeneração progressiva dos axônios das fibras nervosas. Existem evidências sugerindo que o

² ANVISA. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home>.

³ ANVISA. Disponível em:

http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home/!ut/p/c5/04_SB8K8xLLM9MSSzPy8xBz9CP0os3hnd0cPE3MfAwMDMydnA093Uz8z00B_AwN_Q6B8pFm8AQ7gaEBAdzjIPjwqjCDyeMz388jPTdUvyl0wyDJxVAQA7-yfGA!1/21dmy&urile=wcm%3apath%3a/anvisa+portal/anvisa/pos+-+comercializacao+-+pos+-+uso/regulacao+de+mercado/assunto+de+interesse/mercado+de+medicamentos/listas+de+precos+de+medicamentos+03. Acesso em 14/05/2012.

⁴ ANVISA. Disponível em:

http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/61b903004745787285b7d53fbc4c6735/Lista_conformidade_020512.pdf?MOD=AJPERES. Acesso em: 14/05/2012.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

stress oxidativo causado pelo aumento da formação de radicais livres também funciona como mecanismo patogênico importante. Sua prevalência ainda é incerta, diretamente influenciada pelo critério diagnóstico utilizado, variando de 13% a 47%, em estudos populacionais e em pacientes ambulatoriais e de 19% a 50%, em pacientes hospitalizados.

A lesão axonal característica da neuropatia diabética tende a ser progressiva com o tempo, afetando pacientes com pior controle glicêmico de maneira mais agressiva do que pacientes com controle mais satisfatório. A terapia intensiva com insulina está relacionada a uma diminuição na progressão da neuropatia diabética, tanto da lesão dos nervos periféricos como do sistema nervoso autônomo, em pacientes com diabetes tipo 1. Da mesma forma, o tratamento intensivo de pacientes com diabetes tipo 2 também está relacionado à diminuição na incidência da neuropatia diabética.

A principal maneira de impedir a progressão da neuropatia diabética é com um controle rígido da glicemia.

Para o tratamento da dor na neuropatia diabética os antidepressivos tricíclicos, em particular a **amitriptilina***, imipramina, **clomipramina*** e desipramina, são os medicamentos mais estudados e eficazes, embora não exista uma evidente diferença de efeito entre eles. A **amitriptilina*** e a desipramina se tornaram os fármacos mais utilizados, provavelmente devido à grande disponibilidade de estudos.

Os anticonvulsivantes representam uma importante opção de tratamento na dor relacionada à neuropatia diabética. Embora um estudo comprove a eficácia da defenilfenitoína na dor neuropática, estes resultados não foram posteriormente confirmados. Além disso, seu uso é limitado pelos efeitos colaterais, principalmente sedação e distúrbios motores, e pela farmacocinética complicada. Enquanto que a **carbamazepina*** já se mostrou eficaz no tratamento da dor na neuropatia diabética, os efeitos do topiramato ainda permanecem objeto de discussão.

Outro tratamento seguro que parece ser eficaz é a acupuntura. Um ensaio clínico não controlado mostrou que a acupuntura aliviou significativamente os sintomas em 77% dos casos e reduziu ou eliminou doses usuais dos medicamentos analgésicos em 67% deles, após 18-52 semanas de seguimento.⁵

Revisão sistemática baseada em quatro estudos randomizados, controlados com placebo relata que existem provas para suportar que o ácido alfa-lipóico (ácido tioctico) provoca uma diminuição significativa e clinicamente relevante na dor neuropática, quando administrado durante um período de três semanas, na dosagem de 600mg por dia (grau de recomendação A). No entanto, **as melhorias significativas observadas após a administração oral de ácido alfa-lipóico ao longo de um período de 3-5 semanas com uma dosagem de \geq 600mg por dia são,**

*Medicamento disponível no SUS.

⁵ Moreira RO, Leite NM, Cavalcanti F, Oliveira FJD. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia Sociedade Brasileira de Cirurgia da Mão Sociedade Brasileira de Reumatologia Associação Médica Brasileira de Acupuntura Diabetes Mellitus: Neuropatia. Projeto Diretrizes. 1 de fevereiro de 2005



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

cl clinicamente irrelevantes, pois a redução em escore total de sintomas foi efetivamente menor do que o limiar de 30% considerado clinicamente relevante.

Não existem, no presente, publicações dos efeitos do tratamento a longo prazo com administração intravenosa ou do uso oral. Todos os estudos foram patrocinados pela empresa farmacêutica que fabrica o ácido alfa-lipóico. **Não é claro se as melhorias significativas observadas com a administração oral de ácido alfa-lipóico são clinicamente relevantes.** Pesquisa adicional de maior duração usando informativo de escala de dor neuropática será necessária para investigar os efeitos de ambas as vias.⁶

5. Como a Food and Drug Administration - FDA avalia o Medicamento?

Ácido tióctico não foi aprovada para uso pelo FDA.^{7, 8}

6. Quais os países, com sistemas públicos de saúde semelhantes ao do Brasil, já analisaram e não asseguraram a dispensação pública do medicamento?

Pesquisa realizada nos sites dos países Canadá⁹, Inglaterra¹⁰, Austrália¹¹, França¹², Escócia¹³ e Suécia¹⁴ (países que têm sistemas públicos de saúde semelhantes ao Brasil), utilizando o termo “thioctic”, não retornou estudos que recomendem a incorporação do medicamento ácido tióctico em seus sistemas.

7. Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento?

Muito raramente podem ocorrer reações gastrointestinais (mal-estar, vômitos, diarreia, dores de estômago e intestino), reações alérgicas (urticária, coceira, erupção cutânea), distúrbios do paladar e sintomas semelhantes aos de hipoglicemia (tonturas, suor, dores de cabeça e distúrbios da visão).

ATENÇÃO: ESTE É UM MEDICAMENTO NOVO E, EMBORA AS PESQUISAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA ACEITÁVEIS PARA COMERCIALIZAÇÃO, EFEITOS INDESEJÁVEIS E NÃO CONHECIDOS PODEM OCORRER. ¹⁵

⁶ Mijnhout GS, Kollen BJ, Alkhalaf A, Kleefstra N, Bilo HJ. Alpha lipoic Acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Endocrinol. 2012;2012:456279. Epub 2012 Jan 26.

⁷ Thomson Reuters. Micromedex. Disponível em :<

http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidenceexpert/ND_PR/evidenceexpert/CS/E04988/ND_AppProduct/evidenceexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/DFBC93/ND_PG/evidenceexpert/ND_B/evidenceexpert/ND_P/evidenceexpert/PFActionId/evidenceexpert.DisplayDrugdexDocument?docId=1561&contentSetId=31&title=THIOCTIC+ACID&servicesTitle=THIOCTIC+ACID&topicId=clinicalApplicationsSection&subtopicId=therapeuticUsesSection>. Acesso em 21/03/2012.

⁸ FDA. Food and Drug Administration. Disponível em:< <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>>. Acesso em 21/03/2012.

⁹ CADTH- Canadian Agency for Drugs and Technologies. Disponível em:< <http://www.cadth.ca/en/products/cdr?q=thioctic>>. Acesso em 21/03/2012.

¹⁰ NICE- National Institute for Health and Clinical Excellence. Disponível em :< <http://www.nice.org.uk/Search.do?searchText=thioctic&newsearch=true#/search/?reload>> Acesso em 13/02/2012.

¹¹ PBAC- Australian Government Department of Health and Ageing. Disponível em:<

http://agencysearch.australia.gov.au/search/search.cgi?collection=agencies&client=445556fb&cool0=41&cool1=15&cool2=5&cool3=0&stem=2&scope_disable=off&num_ranks=20&profile=health&query=thioctic>. Acesso em 21/03/2012.

¹² HAS. Haute Autorité de Sante. Disponível em:< http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_6737/affichage?text=thioctic&catName=true&replaceFileDoc=false&searchInFiles=false&portlet=c_39085>. Acesso em 21/03/2012.

¹³ SMC - Scottish Medicines Consortium. Disponível em :<

http://www.scottishmedicines.org.uk/General/Homepage_Search_Results?q=thioctic>. Acesso em 21/03/2012

¹⁴ TLV- Tandvards- OCH Lakemedelsformansverket. Disponível em :< <http://www.tlv.se/-/sok?q=thioctic>>. Acesso em: 21/03/2012.

¹⁵ Bula Thioctacid- Merck.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

8. O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento?

Esse medicamento não está incluído na lista de Assistência Farmacêutica do SUS.

Alternativamente para o tratamento da dor, o SUS oferece medicamentos analgésicos (**dipirona sódica e paracetamol**), anti-inflamatórios (**ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, dexametasona, prednisona e fosfato sódico de prednisolona**), antidepressivos (**cloridrato de amitriptilina, nortriptilina, clomipramina e fluoxetina**) e antiepiléticos (**ácido valpróico, fenitoína e carbamazepina**), por meio do **Componente Básico da Assistência Farmacêutica**, que é a primeira linha de cuidado medicamentoso do sistema. Esse Componente é regulamentado pela Portaria GM/MS nº 1.555, de 30 de julho de 2013. Segundo tal norma, editada em consenso com todos os Estados e Municípios, cabe à União, aos Estados e aos Municípios o financiamento conjunto dos medicamentos fornecidos pelo referido componente, sendo que os Estados, o Distrito Federal e os Municípios são responsáveis pela seleção, programação, aquisição, armazenamento, controle de estoque e prazos de validade, distribuição e dispensação dos medicamentos e insumos desse Componente, constantes dos Anexos I e IV da RENAME vigente, conforme pactuação nas respectivas CIB.

Para o controle glicêmico, o SUS disponibiliza os medicamentos: **glibenclamida, metformina, gliclazida, as insulinas humanas NPH e Regular**; e os insumos disponibilizados são seringas de 1ml, com agulha acoplada para aplicação de insulina; tiras reagentes de medida de glicemia capilar e lancetas para punção digital para os portadores de Diabetes mellitus inscritos no Programa de Educação para Diabéticos. O MS financia integralmente as insulinas NPH e Regular e os Estados e Municípios, financiam os insumos.

Para o tratamento **do alívio da dor crônica (CID10: R52.1, R52.2)** o SUS oferece medicamentos por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, o qual busca prover a integralidade de tratamento no âmbito do sistema. Esse Componente é regulamentado pela Portaria GM/MS nº 2.981, de 26 de novembro de 2009.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) dessa doença está regulamentado por meio da PORTARIA Nº 1083, DE 02 DE OUTUBRO DE 2012, onde se observa as diretrizes terapêuticas de tratamento da dor crônica.¹⁶

Segundo tais normas, editadas em consenso por todos os entes políticos da federação, cabe às Secretarias Estaduais de Saúde - SES programar o quantitativo de todos os medicamentos que fazem parte desse Componente e:

À União cabe **financiar, adquirir e distribuir aos Estados** os medicamentos do Grupo 1A. Por sua vez, aos Estados cabe dispensar os medicamentos do Grupo 1A à população.

¹⁶ Disponível em: < http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pt_sas_1083_dor_cronica_2012.pdf >. Acesso em 15/10/2012.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

À União cabe **financiar** os medicamentos do Grupo 1B, cabendo às SES adquirir e dispensar à população os medicamentos do Grupo 1B.

Aos Estados cabe **financiar, adquirir e dispensar** à população os medicamentos do Grupo 2.

Aos Municípios cabe financiar, conjuntamente com a União e Estados, adquirir e dispensar à população os medicamentos do Grupo 3, os quais estão inseridos no Componente Básico da Assistência Farmacêutica.

Os medicamentos disponibilizados para o alívio da dor crônica são: **codeína, metadona, morfina e gabapentina** (Grupo 2- cujo financiamento é de responsabilidade das Secretarias de Estado da Saúde).