
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. Graziella Maria de Q. F. Peixoto

PROCESSO Nº.: 00245107520188130045

SECRETARIA: Segunda Vara Cível Criminal JIJ

COMARCA: Caeté

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: R. S. B. F.

IDADE: 08 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento Montelukaste e outros

DOENÇA(S) INFORMADA(S): L 50.9 e J 38

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Tratamento da urticária com risco de vida

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 15.628

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2017.000808

II – PERGUNTAS DO JUÍZO: a) o medicamento é aprovado pela ANVISA?
b) o medicamento é indicado para a moléstia apresentada pelo(a) paciente?
c) existe algum outro medicamento que possa substituí-lo, com menor ônus para o Estado e fornecido pelo SUS? d) tecer outras considerações que julgar necessárias, tendo em vista os elementos essenciais de informação contidos no relatório médico.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme documentos médicos datados de 16/07/2018, trata-se de RSBF, 8 anos com história de urticária crônica associada a edema facial e falta de ar há 8 meses, que tem levado a necessidade de várias admissões na emergência, quando recebe fenergan e corticóide, devido a risco de edema de glote. Em acompanhamento especializado com alergista, encontra-se desnutrido com manchas pelo corpo e em uso domiciliar de hidroxizine, prednisona, cremes e imunoterapia.

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

Testes alérgicos positivos para: poeira, ácaros, pelos de animais, grama, perfume, PPD, conservantes, parabeno e quartermium 15. **Necessita do uso, por tempo indeterminado devido ao risco de vida, das seguintes medicações: montelucaste, fórmulas** contendo: cetirizine + florabiotic + wellmune + cactinea + bifidobacterium infantis; cremes a base de óleo de macadamia + tracolinus + fluocinolona acetonido + mentol + vitamina A + extrato glicólico de algas marinhas + benjoin + silicone + estearato de octila + creme cosmowax com cosmoguard + manteiga de karite; óleo de semente de uva + ureia + lactato de amônia + tracolinus + extrato glicólico de algas marinhas + tintura de angelica + silicone + estearato de octila + creme cosmowax com cosmoguard; shampoo com cosmoguard + B pantenol + essencia + extrato glicólico de abacate + ceramidas + vitamina A, E e C + proteína de trigo + bioex capilar + base perolada e condicionador com cosmoguard e cera de abelha + B pantenol + óleo de argan + vitamina A, E e C + silsoft A + estearato de octila sem essencia; além de imunoterapia com alérgeno de ácaros mix + fungos do ar+ bacterianos G. respiratorios + P. Parvum em diluição 1:1.000.

A urticária crônica (UC) é uma condição frequente causada por mastócitos, na qual o paciente apresenta aparecimento de urticária (máculas-pápulas eritematosas), angioedema ou ambos, durante um período superior a 6 semanas. Pode ser classificada em dois tipos de acordo com os fatores precipitantes se conhecidos é a UC indutível ou desconhecidos UC espontâneo. A forma indutível possui diferentes agentes desencadeantes, que definem os seus vários subtipos de urticária ao frio, ao calor, de pressão, solar, aquagénica, colinérgica, de contacto, angioedema vibratório e dermatografismo sintomático. Independentemente dessa classificação, a UC **é incapacitante, prejudicando a qualidade de vida e afetam o desempenho no trabalho e na escola.** Tem diagnóstico diferencial com as condições médicas em que pústulas e/ou angioedema podem ocorrer, como anafilaxia, síndromes auto-inflamatórias, vasculite

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

urticária ou angioedema mediada por bradicinina, incluindo angioedema hereditário (AEH). **O espectro de manifestações clínicas da UC é muito amplo e sua evolução natural imprevisível.**

Clinicamente se manifesta como são pápulas e/ou placas que aparecem de forma súbita e se caracterizam pela coloração clara ou avermelhada, de tamanhos variados, quase sempre circundadas por um eritema reflexo, por aumento do fluxo sanguíneo, associadas a intenso prurido ou, algumas vezes, sensação de ardência. As lesões costumam apresentar aumento de temperatura local. Essas lesões têm natureza transitória e a pele retoma seu aspecto normal geralmente dentro de 1 a 24 horas. **O angioedema é um edema localizado, com origem na derme profunda ou tecido subcutâneo/submucoso, que geralmente afeta a mucosa e a pele mais fina preferencialmente da junção mucocutânea incluindo pálpebras e lábios, pronunciado, repentino, não uniforme, acompanhado ou não de eritema.** O angioedema em geral é mais doloroso do que eritematoso e/ou pruriginoso. Sua resolução se dá de forma mais lenta, podendo persistir por até 72 horas. O angioedema acompanha as lesões de urticária em cerca de 40-50% dos casos. Na suspeita de obstrução das vias aéreas associada, caracterizada por inchaço e dor na garganta, náuseas, vômitos e hipotensão arterial, recomenda-se que o paciente busque tratamento médico de emergência, diminuindo o risco de consequências mais graves com tratamento adequado. **Na UC ocorre remissão espontânea com recidivas na maioria dos casos.** Poucos estudos epidemiológicos avaliaram a duração dos sintomas.

A fisiopatologia da UC ainda não é bem conhecida, porém é sabido que o mastócito é a célula mais importante na fisiopatologia da urticária e do angioedema. Por mecanismos imunológicos e não imunológicos ela degranula liberando substâncias pró-inflamatórias e inflamatórias, tais como histamina, prostaglandinas e leucotrienos que atuam junto as arteríolas e vênulas terminais. Ocorre o aumento da

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

permeabilidade abrupto, maciço local dos capilares cutâneos e vênulas pós-capilares levando ao edema central da pápula e ao angioedema; a vasodilatação das vênulas pós-capilares pela histamina determinando o eritema e o reflexo axônico gerando o eritema circundante.

O diagnóstico da UC objetiva excluir diagnósticos diferenciais, avaliar a atividade, o impacto e o controle da doença e identificar fatores desencadeantes de exacerbação ou, quando indicado, quaisquer causas subjacentes, sendo **essencialmente clínico**. **Anamnese minuciosa e exame físico detalhado** são importantes para **descartar** outros quadros urticariformes, **encontrar** um eventual agente desencadeante e **avaliar participação de fatores agravantes**. **Avaliação** basal da atividade da doença **com questionários** Weekly Urticaria Activity Score (**UAS**) e o (**UAS 7**), **de qualidade de vida (QV)** e qualidade de vida para o angioedema (**AE-QoL**) e **de controle da doença** Urticaria Control Test (**UCT**) são **indispensáveis para orientar as decisões de tratamento**, fornecendo melhores informações sobre a carga da doença do paciente bem como facilitar, melhorar e padronizar a documentação da UC. **A investigação laboratorial recomendada de rotina é feita com o hemograma, VHS e proteína C-reativa**. Outros exames devem ser solicitados apenas se a anamnese, exame físico, ou os exames de rotina indicarem.

O tratamento da UC objetiva o controle dos sintomas e a melhor qualidade de vida do paciente. Tem sido sugerida uma **dupla abordagem**: a primeira representa a **tentativa de identificar e eliminar possíveis fatores desencadeantes ou induzir sua tolerância**, e a segunda representada pelo **tratamento farmacológico para prevenir a liberação de mediadores de mastócitos e seus efeitos**. **Porém o controle da UC não é fácil** em função da dificuldade da identificação da etiologia da doença e pela fraca resposta terapêutica em grande parte dos pacientes. **É consenso que numa primeira linha, devem ser utilizados**

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

de modo contínuo até a resolução da UC, anti-histamínicos H1 (anti-H1) de segunda geração nas doses aprovadas. São responsáveis pela redução na duração da crise, no tamanho das placas de urticária, do eritema, e principalmente do prurido. **Os anti-H1 de primeira geração** (prometazina, difenidramina, cetotifeno e clorfenamina) **já não são recomendados, devido aos seus efeitos adversos.** **Os de segunda geração** (cetirizina, desloratadina, fexofenadina, levocetirizina, loratadina, ebastina, rupatadina e bilastina) **apresentam potência elevada e maior meia-vida**, podendo ser administrados uma ou duas vezes ao dia, com **maior perfil de segurança e embora não sejam livres de efeitos adversos**, apresentam **menos efeitos anticolinérgicos e sedantes** por não atravessarem a barreira hematoencefálica. Dada a grande variabilidade na resposta individual a anti-H1 de segunda geração, **caso o controle sintomático não seja alcançado com seu uso, os doentes podem beneficiar da substituição por outro anti-H1 de segunda geração.** Na falha dessa primeira opção, o que ocorre em quase 50% dos casos, **como segunda linha, poder-se-á aumentar a dose usada até quatro vezes a aprovada, podendo ser trocado até 3 vezes de anti-H1 e mantido o tratamento por até 4 semanas, antes de avançar para terapêuticas de terceira linha.** Ainda assim, até **um terço dos pacientes permanecem sintomáticos**, sem controle adequado dos sintomas. Embora os estudos sejam concordantes em demonstrar a eficácia do aumento das doses dos anti-histamínicos H1 de segunda geração com alto nível de evidência e com ótimo perfil de segurança em pacientes com UC, tais medicamentos não são licenciados oficialmente para tal aumento. Em caso de necessidade de **avançar para uma terceira linha há duas opções consensuais: o omalizumabe e a ciclosporina.** O omalizumabe é a **única opção de terceira linha com autorização de introdução no mercado para a UC a partir dos 12 anos de idade.** É um anticorpo **monoclonal humanizado anti-IgE** desenvolvido inicialmente para o

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

tratamento da asma alérgica de difícil controle, que posteriormente **mostrou-se útil também para o tratamento da UC** autoimune, conforme em estudos de prova de conceito, ECR. Demonstrou ser **muito eficaz e seguro no tratamento de UC e também previne o desenvolvimento de angioedema, melhorando acentuadamente a qualidade de vida.** Se mostra adequado para **tratamento a longo prazo e trata eficazmente a recidiva após a descontinuação.** Apresenta **boa resposta** para tratamento da UC **em mais de 80% dos casos, com remissão completa em 43% a 81% dos casos, com bom perfil de segurança.** Atualmente, os consensos recomendam o omalizumabe em seus algoritmos de tratamento como terceira ou quarta etapas de tratamento, juntamente com a ciclosporina, quando não há resposta ao uso de anti-H1 em doses elevadas. Conforme a Consenso Brasileiro, está indicado na dose de 300 mg, a cada 4 semanas para o tratamento da UC refratária aos anti-H1 em doses elevada e pode ser mantido por longos períodos, sem comprometimento da sua eficácia ou segurança. O consenso internacional recomendam sempre tentar o omalizumabe antes da ciclosporina A. **A ciclosporina A também tem um efeito direto moderado na liberação do mediador de mastócitos, sendo considerada droga de terceira linha no tratamento da UC, e indicada apenas na doença grave refratária a qualquer dose de anti-histamínico e omalizumabe, apresentando recomendação fraca na UC refratária às terapêuticas convencionais. Seu uso na UC é off-label, e além de não ser licenciado para urticária tem um perfil superior de efeitos adversos em relação as outras drogas. No entanto, tem uma relação risco/ benefício muito melhor em comparação com o uso crônico de esteróides.** Recomenda-se não ultrapassar 8 a 12 meses de uso ininterrupto, mas há situações em que se deve continuar. **Os principais possíveis eventos adversos são hipertensão arterial e nefrotoxicidade.** Já em relação aos **glicocorticoides vários consensos não recomendam seu uso prolongado no tratamento para UC, pelo entendimento de que**

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 riscos, na maioria das vezes, superam os benefícios, existindo forte recomendação contra seu uso fora das clínicas especializadas. Entretanto, como exercem ações anti-inflamatórias e imunossupressoras na urticária, reduzindo o número e a resposta imune dos linfócitos, com predomínio na imunidade humoral, em determinadas situações de exacerbações não responsivas aos anti-H1 de segunda geração, um curso rápido de corticosteroide, não ultrapassando a dose de 60 mg/dia, pode ser necessário em curtos ciclos de 3 a 10 dias.

Antagonistas de receptores de leucotrienos (ARLT) cisteínicos (CysLTs) especificamente montelukaste, pranlucaste, e zafirlucaste têm sido referidos como possuindo atividades anti-inflamatórias secundárias, distintas do antagonismo de cysLTR1, que parecem ser eficazes no acesso aos neutrófilos e monócitos/macrófagos, além de mecanismos subjacentes de interferência com nucleotideofosofodiesterases cíclicas, 5-lipoxigenase, e o fator pró-inflamatório de transcrição, fator nuclear kappa B36. A possibilidade da participação de outros mediadores, além da histamina na patogênese da UC, como os leucotrienos, tem justificado o seu uso, como demonstrado em pacientes com UC devida a aditivos alimentares e com desencadeamento positivo ao ácido acetilsalicílico bloqueiam leucotrienos Alguns ECRs anteriores avaliaram o uso de antagonistas de receptores CysLTs na UC e concluíram que a combinação de desloratadina e montelukaste é eficaz no tratamento de doentes, mas sem vantagem face à monoterapia com desloratadina na UC moderada. Em doentes refratários à terapêutica, a combinação de montelukaste com cetirizina parece ser eficaz e com um bom perfil de segurança. Três revisões sistemáticas de vários estudos RCT e não-RCT com ARLT têm conclusões diversas: 1) em doentes com urticária de etiologia desconhecida, sem hipersensibilidade à aspirina ou aditivos alimentares, ou com ASST negativo, a utilização de um ARLT em combinação com um anti-H1 não é superior na redução dos

7/12

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 de urticária quando comparado com um anti-histamínico administrado em monoterapia 2) na UC os dados existentes são contraditórios, mas um ARLT associado a um anti-H1 (não como monoterapia) parece eficaz em doentes refractários a anti-histamínicos 3) na UC espontânea, os ARLT não apresentam vantagens, nem como monoterapia, nem associados a anti-histamínicos. De modo que esses resultados demonstram um nível de evidência baixo para a eficácia dos ARLT na UC, que é melhor para o montelucaste. Assim não se permitindo fazer um consenso na recomendação do ARLT, incluindo o montelucaste, como monoterapia ou terapia de associação ao tratamento anti-H1 em pacientes com UC que não respondem a anti-H1, havendo necessidade de mais estudos consistentes para sua indicação. Sabemos, da experiência clínica, que uma reduzida percentagem de doentes responde ao montelucaste. Está também descrito, e deduz-se dos estudos acima mencionados, que essa resposta parece ser imprevisível. Resta-nos salientar que a utilização do montelucaste no tratamento da urticária é off-label, já que é indicado para o tratamento de asma, incluindo a prevenção dos sintomas de asma durante o dia e noite, mas não previne o estreitamento das vias aéreas causado pelo exercício; rinite alérgica, incluindo sintomas diurnos e noturnos como congestão nasal, coriza, coceira nasal e espirros; congestão nasal ao despertar, dificuldade de dormir e despertares noturnos; lacrimejamento, coceira, vermelhidão e inchaço dos olhos.

Em relação à UC na criança, são poucas as abordagens específicas. Um estudo recente tailandês concluiu que 19% dos pacientes pediátricos têm remissão espontânea da urticária crônica em menos de um ano, mas 50% dos pacientes pediátricos têm persistência do quadro por mais de um ano com média de duração de 16 meses. Os anti-H1 de segunda geração também são o tratamento de escolha, sendo a cetirizina, levocetirizina e fexofenadina os mais

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

indicados. Há relatos de aumento da dose em até quatro vezes do valor aprovado em bula, entretanto, **não há consenso na literatura em relação ao aumento da dose dos anti-H1 na faixa etária pediátrica, e qual dose exatamente seria a mais segura, devendo os mesmos serem usados com cautela.** Dois pequenos estudos em populações pediátricas com UCE refratária a doses aprovadas ou superiores de anti-histamínicos, num total de 23 doentes, com idades compreendidas entre os nove e os 18 anos, **reportaram que a utilização de ciclosporina em baixas doses foi eficaz na remissão da UC, entre poucos dias e três meses. As recidivas que ocorreram resolveram com nova terapia com ciclosporina. Nenhum dos estudos reporta efeitos adversos. A ciclosporina deverá restringir-se aos casos mais graves e apenas a considerar em centros especializados em UC.**

Quanto as **demais formulações solicitadas comprimido:** cetirizine + florabiotic + wellmune + cactinea + bifidobacterium infantis; **cremes a base de:** óleo de macadamia + tracolinus + fluocinolona acetinado + mentol + vitamina A + extrato glicólico de algas marinhas + benjoin + silicone + estearato de octila + creme cosmowax com cosmoguard + manteiga de karite; óleo de semente de uva + ureia + lactato de amônia + tracolinus + extrato glicólico de algas marinhas + tintura de angelica + silicone + estearato de octila + creme cosmowax com cosmoguard; shampoo com cosmoguard + B pantenol + essencia + extrato glicólico de abacate + ceramidas + vitamina A, E e C + proteína de trigo + bioex capilar + base perolada e condicionador com cosmoguard e cera de abelha + B pantenol + óleo de argan + vitamina A, E e C + silsoft A + estearato de octila sem essencia; além de **imunoterapia** com alérgeno de ácaros mix + fungos do ar+ bacterianos G. respiratorios + P. Parvum em diluição 1:1.000, **por se tratarem de fórmulas individuais não podem ser avaliadas pela literatura, não fazendo parte do escopo dessa nota técnica.**

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

Conclusão: o caso de **criança de 8 anos com história de UC associada a edema facial e falta de ar há 8 meses, que tem levado a necessidade de várias admissões na emergência devido a risco de edema de glote.** Acompanhado por alergista, **desnutrido com manchas pelo corpo, com vários testes alérgicos positivos e em uso domiciliar de hidroxizine, prednisona, cremes e imunoterapia. Necessita do uso, por tempo indeterminado devido ao risco de vida, das seguintes medicações: montelucaste, fórmulas diversas individuais.**

A **UC** é uma condição frequente **causada por mastócitos**, caracterizada por **urticária e/ou angioedema, durante um período superior a 6 semanas. É incapacitante, prejudica a qualidade de vida e afeta o desempenho no trabalho e na escola. O tratamento da UC objetiva o controle dos sintomas e a melhor qualidade de vida do paciente, porém o controle da UC não é fácil.** Tem sido sugerida uma **dupla abordagem: identificar e eliminar possíveis fatores desencadeantes ou induzir sua tolerância, e a segunda representada pelo tratamento farmacológico para prevenir a liberação de mediadores de mastócitos e seus efeitos.**

De acordo com diretrizes internacionais o tratamento padrão é uso dos anti-H1 de segunda geração, como primeira linha e o otimização da dose até 4 vezes a dose padrão do anti-H1 como opção de segunda linha. Se os sintomas não desaparecem após duas a quatro semanas, apesar da adesão adequada ao tratamento o médico deverá lançar mão de tratamentos como a Ciclosporina A e o Omalizumabe. Os consensos internacionais não recomendam o uso de ARLT como o **montelucaste na UC**, já que os estudos existentes tem resultados divergentes não permitindo sua indicação, **havendo necessidade de mais estudos consistentes para seu uso. Resta-nos salientar que a utilização do montelucaste no tratamento da urticária é off-label.**

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

Em relação à UC na criança, são poucas as abordagens específicas. Estudo recente concluiu que 19% dos pacientes pediátricos têm remissão espontânea da UC em menos de um ano, mas 50% dos pacientes pediátricos têm persistência do quadro por mais de um ano com média de duração de 16 meses. Os anti-H1 de segunda geração também são o tratamento de escolha, sendo a cetirizina, levocetirizina e fexofenadina os mais indicados. Não há consenso na literatura em relação ao aumento da dose dos anti-H1 na faixa etária pediátrica, e qual dose exatamente seria a mais segura, devendo os mesmos serem usados com cautela. Dois pequenos estudos reportaram que a utilização de ciclosporina em baixas doses foi eficaz na remissão da UC, entre poucos dias e três meses. As recidivas que ocorreram resolveram com nova terapia com ciclosporina. Nenhum dos estudos reporta efeitos adversos. A ciclosporina deverá restringir-se aos casos mais graves e apenas a considerar em centros especializados em UC.

Quanto as demais formulações solicitadas de comprimido e cremes por se tratarem de fórmulas individuais não podem ser avaliadas pela literatura, não fazendo parte do escopo dessa nota técnica.

IV – REFERÊNCIAS:

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, Bernstein JA, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Buense Bedrikow R, Canonica GW, Igreja MK, Craig T, Danilycheva IV, Dressler C, Ensina LF, Giménez-Arnau A, Godse K, Gonçalo M, Grattan C, hebert J, Esconder M, kaplan A, Kapp A, katelaris CH, Kocatürk E, Kulthanan K, Larenas-Linnemann D Leslie TA, Magerl M, Mathelier-Fusade P, Meshkova RY, metz M, Nast A, Nettis E, Oude Elberink H, Rosumeck S, Saini SS, Sanchez-Borges M, Scmid-Grendelmeier P, Staubach P, Sussman G, Toubi E, Vena GA, Vestergaard C, Wedi B, Werner RN, Zhao Z, Maurrer M. The

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

EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. **Allergy**. 2018;73:1393–414.

Disponível em <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/all.13397>.

2. Costa C, Gonçalo M em nome do GPEU – Grupo Português de Estudos de Urticária. Abordagem Diagnóstica e Terapêutica da Urticária Crónica Espontânea: Recomendações em Portugal. **Acta Med Port**. 2016;29(11): 763-81. Disponível em: <https://revista.spdv.com.pt/index.php/spdv/article/download/670/454/>.

3. Bula ANVISA Montelucaste de sódio 5p. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=8130302013&pIdAnexo=1805740.

V – DATA:

26/07/2019

NATJUS - TJMG