



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. Juiz de Direito Dr. Vinícius Gomes de Moraes

PROCESSO Nº.: 0145190080674

SECRETARIA: 1ª UJ - 1º JD

COMARCA: Juiz de Fora

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: C. L. S.

IDADE: 44 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamentos: Azatioprina 50mg

DOENÇA(S) INFORMADA(S): L 10.0

FINALIDADE / INDICAÇÃO: tratar lesões na pele

REGISTRO DO PROFISSIONAL PRESCRITOR: CRM 64.603

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2019.0001394

II – PERGUNTAS DO JUÍZO: 1) Existe alguma evidência científica de que o fármaco solicitado apresente resultado superior aos fornecidos pelo SUS? 2) Sendo afirmativa a resposta acima o quadro apresentado pelo autor subsidia a indicação? 3) Agradecemos qualquer informação complementar a critério desse nobre órgão

III- CONSIDERAÇÕES:

Conforme relatório médico datado de 26/11/2018, trata-se de CLS, 44 anos, em tratamento com especialista dermatologista desde 2016 para **pênfigo vulgar. Fez tratamento com prednisona e dapsona, com resposta única. Em uso de prednisona e azatioprina, há 2 anos com boa resposta e controle efetivo desta afeção, necessitando sua manutenção contínua.**

O pênfigo vulgar (PV) é uma doença autoimune rara, grave e potencialmente fatal. É consenso que o mesmo representa um grupo de



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

doenças autoimunes, uma vez que é notada nos portadores de pênfigo a presença de anticorpos contra as ligações intercelulares epiteliais pavimentosas, sendo que esses se ligam principalmente em proteínas de superfície dos queratinócitos e são predominantemente do tipo IgG1 e IgG4; este tem demonstrado ser fortemente patogênico e aquele pode ou não estar ligado à patogênese do pênfigo. O certo é que esses anticorpos reagem contra componentes dos complexos desmossomo-tonofilamento epiteliais, nos sítios moleculares específicos de glicoproteínas de superfície da desmogleína 3 e desmogleína 1 (Dsg1 e Dsg3). Nesses locais o anticorpo destrói as proteínas, provocam a desintegração ou perda da aderência celular e produzindo assim a separação das células epiteliais conhecida como acantólise, com passagem de líquido e formação das bolhas de tamanhos variados na pele e nas mucosas: boca, garganta, olhos, nariz e região genital. As bolhas acabam por romperem após algum tempo (horas a dias, dependendo do local e do tipo de pênfigo) e deixando feridas, que demoram bastante para fechar, e às vezes não fecham.

O PV acomete pacientes de ambos os sexos na idade entre 50 a 60 anos. É comum em determinados grupos étnicos, como judeus, indivíduos do norte da Índia, povos do mediterrâneo, ou em pessoas com alguns antígenos de histocompatibilidade fenotípicos (HLA), o que leva a pensar em hereditariedade.

Seu sintoma principal é o desenvolvimento de bolhas nas mucosas claras, moles e dolorosas de vários tamanhos, principalmente na boca (gengiva, lado de dentro das bochechas, língua, céu-da-boca, até a garganta), e também no nariz e na região genital e pele. Em cerca de 60% dos casos, os primeiros sinais ocorrem na mucosa bucal que podem preceder as lesões de pele por períodos de até um ano. As bolhas mucosas oral, por se encontrarem em ambiente úmido e por sofrerem traumatismos constantemente, se rompem, e transformando em erosões e ulcerações superficiais, persistentes e dolorosas, de fundo hemorrágico e bordas irregulares. Em alguns casos, as ulcerações



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

podem se apresentar cobertas por pseudomembrana acinzentada, distribuindo-se ao acaso na mucosa bucal, principalmente palato, mucosa labial, face inferior da língua e gengiva. As bolhas orais ou de mucosa são as primeiras a aparecerem e as últimas a desaparecerem e podem afetar continuamente toda a mucosa incluindo orofaringe, dificultando a deglutição e a alimentação. **Após alguns meses tendo bolhas e feridas somente nessas mucosas, surgem as bolhas na pele, principalmente no couro cabeludo, costas, peito e depois em todo o corpo todo. A pessoa se sente indisposta no geral.** As bolhas podem se espalhar. Nessa forma a pele danificada exsuda grandes quantidades de líquido, e pode infectar devido à ação de diversos tipos de bactérias, assemelhando-se às queimaduras graves. **A gravidade da doença refere-se ao seu curso progressivo, frequentemente, acompanhado de alto estado catabólico pela perda de fluidos corporais e proteínas, e quadros de infecções bacterianas e virais secundárias que podem levar à septicemia.**

Sendo o **PV** uma doença pouco frequente, os dermatologistas são os médicos mais bem equipados para diagnosticá-las e tratá-las. Assim ele deve ao atender esse paciente perguntar: como, quando as lesões apareceram e examinar tanto a pele como as mucosas da boca e região genital. **Para confirmar o diagnóstico, é necessário fazer a biopsia de pele. Em alguns casos, pode ser necessário fazer exame de imunofluorescência indireta,** para confirmar o diagnóstico. O diagnóstico diferencial inclui reações alérgicas a drogas, úlceras traumáticas, sialometaplasia necrotizante, líquen plano erosivo, eritema multiforme, estomatite aftosa, síndrome de Behcet, herpes simples, penfigóide bolhoso e o benigno das mucosas e líquen plano bolhoso.

O PV é caracterizado pela diversidade assim cada paciente é um desafio único, já que os pacientes podem apresentar lesões apenas nas membranas mucosas e ter envolvimento mucocutâneo, cutâneo ou extensivo



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

limitado. **Não há cura para doença mas sim, controle clínico, podendo ocorrer recaídas no futuro. Muitas vezes, a doença já quase controlada, apresenta recaídas e a dose dos medicamentos precisa ser aumentada novamente.** Lesões na boca são lentas para curar e podem fazer com que a escovação dos dentes se torne dolorosa, facilitando doenças da gengiva e perda dentária. Um dentista pode oferecer tratamentos a fim de manter os dentes e as gengivas saudáveis. Escovas dentais macias, evitar alimentos condimentados, duros e ácidos também ajuda, uma vez que esses alimentos podem irritar ou provocar a formação de bolhas. **É importante seguir todas as orientações do médico dermatologista para o sucesso do tratamento.** Comorbidades como diabetes mellitus, hipertensão, neoplasias, infecções crônicas e complicações associadas podem limitar as opções de tratamento disponíveis. Além disso, tratar pacientes durante o início da doença é bem diferente do que tratar pacientes com doença recalcitrante ou pacientes após múltiplas remissões, com comprometimento da qualidade de vida relacionada à saúde e adesão ao tratamento. A diversidade na população de pacientes, juntamente com a raridade da doença, é a principal razão para o número limitado de estudos comparativos no tratamento do PV. **Há muitas intervenções terapêuticas em uso que não foram avaliadas em ensaios clínicos randomizados bem planejados (ECRs) e existe uma falta de padronização nos já efetuados. Foi feito esforço para introduzir definições e pontos finais comuns no tratamento do PV pelo Fórum Europeu de Dermatologia (EDF), Consenso Internacional e British Association of Dermatologists (BAD), porém ainda há controversas.** Entretanto o resultado desse trabalho **objetiva um tratamento que induza e mantenha a remissão.** Clinicamente corresponde à cessação de formação de novas vesículas, à cicatrização de antigas erosões da fase de consolidação e à conclusão do tratamento que se reduz a doses de manutenção, **permitindo minimizar o comprometimento funcional e alcançar**



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

uma remissão tão rápida quanto possível, com poucos surtos e mínima morbidade associada ao tratamento. O verdadeiro desafio é evitar as recaídas a longo prazo e evitar os eventos adversos associados ao uso prolongado de esteroides e imunossuppressores. Tal intenção requer monitoramento clínico rigoroso da eficácia e segurança do tratamento. O envolvimento de locais críticos, como superfícies mucosas ou olhos, pode exigir uma terapia mais agressiva.

A terapia farmacológica tem o objetivo de reduzir a resposta inflamatória e a produção de autoanticorpos. Os corticóides sistêmicos têm sido utilizados como pedra angular do tratamento PV. As diretrizes do FED e da BAD definem os corticóides sistêmicos como primeira linha do PV, recomendando o tratamento inicial com até 2mg/kg/dia prednisolona, para controle da doença. Os corticosteroides podem ser combinados com um agente imunossupressor, particularmente se é previsto complicações do seu uso prolongado. Embora muito eficaz, essa administração prolongada é caracterizada por efeitos adversos substanciais, decorrentes não só de doses elevadas e ao curso prolongado necessárias a remissão. Terapias adjuvantes poupadoras de corticosteróides têm sido empregadas com o objetivo de reduzir a dose cumulativa necessária de corticosteróides. Encontrar o agente poupador de esteróides mais eficaz formou grande parte do foco de pesquisas recentes; no entanto, as evidências são inconclusivas. Especificamente, agentes imunossuppressores, como azatioprina (AZA) e micofenolato mofetil (MMF), são amplamente utilizados, como primeira linha de poupadores de esteróides. Mais recentemente, altas doses de imunoglobulinas intravenosas, imunoadsorção e rituximabe foram estabelecidas como opções terapêuticas adicionais bem-sucedidas. De acordo com as diretrizes do FED, a combinação de prednisolona com AZA ou MMF é considerada como tratamento de segunda linha, enquanto a combinação de



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

prednisona associado a rituximabe, imunoglobulina intravenosa (IVIg), imunoabsorção, ciclofosfamida, dapsona ou metotrexato é considerado como terceira linha. As diretrizes do BAD defendem o uso de AZA, MMF e rituximabe como terapias adjuvantes de primeira linha. Se um desses agentes não conseguir manter a remissão, recomenda-se mudar para outro agente adjuvante de primeira linha alternativo como terapia de segunda linha. Estudos demonstraram que **a ciclofosfamida, dapsona e metotrexato têm pouco benefícios na terapia.** O tratamento com IGIV pode ser usado em doença refratária ou nas contraindicação a adjuvantes imunossuppressores.

Antes do advento dos corticosteróides sistêmicos, o prognóstico do PV era quase fatal nos 2 anos seguintes à apresentação inicial. Sem tratamento, o PV é frequentemente fatal, em geral no prazo de 5 anos. Com o tratamento adequado, a taxa de mortalidade de 1 ano foi drasticamente reduzida no PV, mas ainda permanece entre 5% a 15%, com a maioria dos óbitos ocorrendo devido a efeitos secundários aos imunossuppressores, e não como resultado da própria doença ou sequela da doença. A rápida redução dos esteróides, uma vez que o controle da doença foi alcançado, e a introdução de novos imunossuppressores com menos eventos adversos de longo prazo diminuíram a morbidade e a mortalidade de pacientes com PV nas últimas décadas. **No entanto, ainda existem necessidades não atendidas na terapia com PV.** Embora a literatura médica ressalte a **importância crucial da redução do tratamento imunossupressor, há poucas diretrizes sobre a duração da terapia de manutenção ou os pré-requisitos para a descontinuação. O desafio é minimizar a hospitalização e melhorar a qualidade de vida.**

No Sistema Único de Saúde (SUS) **não há Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Pênfigo Vulgar, entretanto azatioprina está disponível por meio do CEAf para várias condições e inscritos na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME).**



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 em tela trata-se de paciente de 44 anos com PV, tratado já há 2 anos com corticoterapia e azatioprina, com boa resposta necessitando manutenção contínua desse tratamento.

O PV é uma doença autoimune rara, grave e potencialmente fatal, que acomete pacientes de ambos os sexos na idade entre 50 a 60 anos. O sintoma principal é o desenvolvimento de bolhas claras, dolorosas e moles de vários tamanhos, nas mucosas, principalmente na boca e pele. É caracterizado pela diversidade que faz com que cada paciente seja um desafio. Não há cura para doença mas controle clínico, podendo ocorrer recaídas no futuro. Muitas vezes, a doença já quase controlada, apresenta recaídas e a dose dos medicamentos precisa ser aumentada.

O objetivo do tratamento do PV é induzir e manter a remissão, com redução das doses de manutenção, permitindo minimizar o comprometimento funcional associado, com poucos surtos e mínima morbidade associada aos agentes de tratamento. O verdadeiro desafio é evitar as recaídas a longo prazo e evitar os eventos adversos do uso prolongado de esteroides e imunossupressores. Tal intenção requer monitoramento clínico rigoroso da eficácia e segurança do tratamento. O tratamento tem o objetivo de reduzir a resposta inflamatória e a produção de autoanticorpos. Os corticóides têm sido utilizados como pedra angular do tratamento de primeira linha do PV. Terapias adjuvantes com drogas poupadoras de corticosteróides são usadas visando reduzir a dose cumulativa de corticosteróides necessária, com AZA MMF e rituximabe, como opções terapêuticas adicionais bem-sucedidas. As diretrizes do BAD recomendam o uso de AZA, MMF e rituximabe como terapias adjuvantes de primeira linha. Se um desses agentes não conseguir manter a remissão é recomendado mudar para um agente adjuvante de primeira linha alternativo como terapia de segunda linha.

No SUS não há PCDT de Pênfigo Vulgar, entretanto a azatioprina está



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

disponível por meio do CEAf para várias condições e inscritos na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME).

IV – REFERÊNCIAS:

1. Ministério da Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais RENAME. Brasília, 2018. 219 p. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/dezembro/17/170407M2018final.pdf>.
- 2- Souza SR, Azulay-Abulafia L, Nascimento LV. Validação do índice de comprometimento cutaneomucoso do pênfigo vulgar para a avaliação clínica de pacientes com pênfigo vulgar. **An Bras Dermatol**. 2011;86(2):284-91. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/abd/v86n2/v86n_2a12.pdf.
3. Carli JP, Souza PHC, Westphalen FH, Rozza RE, Silva SO, Linden MSS, Trentin MS, Moraes NP. Pênfigo e suas variações. **Odonto** 2011; 19 (38): 15-29. Disponível em: <file:///E:/CEMED/Nova%20pasta/NT%201247%20Penfigo%20Vulgar%20Rituximabe/2449-6065-1-PB.pdf>
- 4- Fernandes NC, Perz M. Treatment of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: experience with 71 patients over a 20 year period. **Rev Inst Med Trop S Paulo**. 2001;43(1): 33-6. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rimtsp/v43n1/a07v43n1.pdf>.
5. Kridin K. Emerging treatment options for the management of pemphigus vulgaris. **Therapeutics and Clinical Risk Management**. 2018;14: 757–78. Disponível em: <https://www.dovepress.com/emerging-treatment-options-for-the-management-of-pemphigus-vulgaris-peer-reviewed-fulltext-article-TRTCRM>.
6. Gregoriou S, Efthymiou O, Stefanaki C, Rigopoulos D. Management of pemphigus vulgaris: challenges and solutions. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**. 2015;8 521–527. Disponível em: [https:// www](https://www).



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

ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4622091/pdf/ccid-8-521.pdf

V – DATA:

24/09/2019

NATJUS - TJMG