



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juíza de Direito Dra. Patrícia Bitencourt Moreira

PROCESSO Nº.: 50050873020198130394

SECRETARIA: Juizado Especial

COMARCA: Manhuaçu

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: L. A. S.

IDADE: Idade não informada

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento Micofenolato de Mofetila

DOENÇA(S) INFORMADA(S): M 34.0

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Esclerose Sistêmica Progressiva com acometimento pulmonar (doença pulmonar intersticial).

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRM 50.013 e 52.717

NOTA TÉCNICA: NT 2019.0001596

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Solicito informação acerca da evidência científica quanto ao uso do medicamento abaixo listado, para tratamento da doença que acomete a parte autora. Ademais, solicito informação igualmente acerca da existência de outros medicamentos, padronizados pelo sus, para tratamento da mesma doença.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Dados do caso conforme relatórios médicos, datados de 04/04/2019, 04/10/2019 e trata-se de LAP, idade não informada, com diagnóstico de **esclerose sistêmica progressiva desde 2003**, em acompanhamento reumatológico, **com acometimento pulmonar (doença pulmonar intersticial)**. Fez uso de **pulsoterapia com ciclofosfamida por 6 meses para indução do tratamento**. **Apresentou hepatopatia medicamentosa por azatioprina**. Tem **indicação de do uso de micofenolato de mofetila 1g/dia**, para tratamento de manutenção, durante provavelmente 2 anos.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

A **esclerose sistêmica também chamada de esclerose múltipla ou esclerodermia (ES)** é uma doença autoimune crônica difusa do tecido conjuntivo, caracterizada presença de auto anticorpos que incorre com autoimunidade acometendo a pele e órgãos internos, graus variáveis de fibrose e vasculopatia generalizada de pequenos vasos. Acomete 20 pessoas a cada milhão da população geral, sendo 4 vezes mais frequentes nas mulheres que nos homens geralmente surgindo entre 25 e 50 anos de idade. Tem etiologia complexa que parece resultar da combinação de diferentes factores, genéticos e ambientais. Sua expressão fenotípica é heterogênea e deriva, principalmente do acometimento de vários órgãos, com destaque para pele, pulmão, coração, rins e trato gastrointestinal. O prognóstico é determinado pelo acometimento visceral predominante, com morbimortalidade elevada e risco de óbito 3,5 a 7 vezes maior do que o verificado na população em geral.

A vasculopatia deriva da redução do calibre das pequenas e médias artérias devido à deposição anormal de camadas de colágeno nas paredes vasculares resultando em cicatrização e redução do fluxo de sangue para os tecidos. Do mesmo modo, o relaxamento dos vasos fica comprometido, que ficam, mais expostos a episódios de vasoespasmo resultando no fenômeno de Raynaud, lesões teciduais, úlceras digitais e hipertensão arterial pulmonar.

A fibrose é causada, principalmente, pela produção de colágeno a partir dos fibroblastos activados por moléculas produzidas pelas células T e pelos níveis baixos de oxigênio ou radicais de oxigênio produzidos nas crises de espasmos vasculares durante o Fenômeno de Raynaud. Tal reação predomina na pele e pulmões, causando espessamento cutâneo na pele com esclerodactilia e pneumopatia intersticial pulmonar progressiva irreversível.

Os pacientes apresentam **grande quantidade de células T imunes que podem causar lesão de modo dirigido as próprias proteínas e tecidos do**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

organismo. Quando ativadas as células T libertam moléculas que ativam outras células inflamatórias, levando a reação inflamatória contínua.

A doença é classificada em sistêmica e limitada, conforme a extensão do acometimento cutâneo, e dividida nos seguintes subtipos:

- **ES forma cutânea difusa:** presente em 20% dos casos. Apresenta classicamente espessamento cutâneo proximal aos cotovelos e joelhos, principalmente do tronco e extremidades proximais. Esta associada a presença do anticorpo antitopoisomerase I (anti-Scl-70). **Tem uma evolução mais agressiva, secundária ao acometimento precoce de órgãos internos com destaque do pulmão, onde ocorre a doença pulmonar intersticial fibrosante, principal causa de mortalidade da ES.**
- **ES forma cutânea limitada:** ocorre em 80% dos casos. Caracterizada por espessamento cutâneo distal aos cotovelos e joelhos, principalmente de face e mãos. O achado do e presença do anticorpo anticentrômero está presente. É associada a uma evolução mais lenta e melhor prognóstico. Clinicamente determina hipertensão arterial pulmonar e as manifestações anteriormente denominadas CREST (acrônimo para calcinose, fenômeno de Raynaud – FRy, doença esofágica, esclerodactilia e telangiectasias).
- **ES sine escleroderma:** caracterizada por acometimento visceral exclusivo, sem evidência de acometimento cutâneo.

Assim a vasta variabilidade clínica da doença ocorre conforme o subtipo da ES, entretanto, classicamente sua primeira manifestação clínica é o chamado fenômeno de Raynaud, que ocorre em cerca de 95% dos pacientes. Esse fenômeno constitui-se em alterações da coloração dos dedos quando expostos ao frio ou ao stress, tornando-se pálidos ou azulados quando exposto a baixas temperaturas, ou avermelhados se aquecidos. Acomete preferencialmente as mãos e os pés, mas pode também afetar as orelhas, língua e nariz. **Associadas**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

as alterações cutâneas, observa-se o acometimento pulmonar com fibrose ou hipertensão pulmonar; as alterações gastrointestinais com doença do refluxo gastroesofágico, dismotilidade, síndrome de má absorção; assim como alterações renais e cardíacas.

O diagnóstico se baseia nos achados clínicos e laboratoriais e se antecipado possibilitam a abordagem da doença em sua fase inicial. Os grupos European League Against Rheumatism (EULAR) e EULAR Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) em 2013 formularam critérios considerados mais sensíveis e específicos que permitem o diagnóstico da doença e a necessidade de abordagem por especialista. Os critérios baseiam-se em score de pelo menos 9 em 19 pontos da pontuação total, conforme a presença de:

Espessamento cutâneo proximal às articulações metacarpofalangeanas (9 pts - critério suficiente); espessamento cutâneo dos dedos: puffy fingers (2 pts) ou esclerodactilia (4 pts); Lesões nas pontas dos dedos: úlceras digitais (2 pts) ou pitting scar (3 pts); Telangiectasia (2 pts); Capilaroscopia anormal (2 pts); Hipertensão arterial pulmonar ou doença intersticial pulmonar (2 pts); Fenômeno de Raynaud - FRy (3 pts); Autoanticorpos associados à ES (3 pts): anticentrômero ou antitopoisomerase I ou anti-RNA polimerase III.

Ainda não existe cura para a ES e seu tratamento é sintomático e suportivo, baseado em estratégias órgão-específicas, já que cada manifestação clínica pode precisar de uma medicação diferente e específica. Assim, o tratamento varia de paciente para paciente, uma vez que depende das características do quadro clínico, do acometimento visceral predominante e da presença de doença ativa e reversível (inflamação ou vasoconstrição) ou de dano irreversível (fibrose ou necrose isquêmica). Como a doença tem baixa prevalência e há grande variabilidade do curso e expressão clínica da doença, **o tratamento deve ser individualizado e orientado por equipa médica com experiência na doença,** existindo



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

dificuldades de se estabelecer a condução de ensaios clínicos randomizados bem delineados que culminem em conduta terapêutica padronizada específica.

No Sistema Único de Saúde (SUS) o tratamento da ES é preconizado conforme a Portaria Conjunta no 09, de 28 de Agosto de 2017 que publicou o **Protocolo Clínico e Diretrizes terapêuticas da Esclerose Sistêmica (PCDT ES)**, em conformidade com os consensos clássicos da literatura. Este protocolo preconiza e disponibiliza o uso das seguintes drogas: **Metotrexato, Ciclofosfamida, Azatioprina, Sildenafil, Captopril, Nifedipino, Besilato de anlodipino, Metoclopramida, Omeprazol, Prednisona, que são empregados conforme o manejo desejado. Inexiste uma duração de tratamento pré-determinada**, mas é preciso um acompanhamento periódico, tri ou semestre do paciente, por Reumatologista, afim de detectar manifestações precoces da doença em órgãos-alvo, ou efeitos adversos do medicamentos. **Os pacientes com ES devem ser tratados de acordo com as suas necessidades individuais e condições física, psicológica e social.** No tratamento dos sintomas específicos ou quando existem órgãos já atingidos, **o médico avaliará as prioridades dos tratamentos e as suas indicações podendo mudar o tratamento de acordo com a evolução da doença.** Os tratamentos usuais são:

- Fenômeno de Raynaud: o tratamento inclui cuidados gerais para se evitar exposição ao frio, estresse emocional, tabagismo, cafeína, descongestionantes simpaticomiméticos e betabloqueadores. Os bloqueadores do canal de cálcio são a primeira linha no tratamento do FRy com destaque para anlodipina, pois podem reduzir a frequência e a gravidade dos ataques isquêmicos. Nos casos graves ou com úlceras digitais pode ser necessário medicação venosa. A sildenafil está indicada para o tratamento do FRy e de fenômenos isquêmicos graves de extremidades na ausência de resposta ao tratamento com bloqueadores dos canais de cálcio. Seu uso em pacientes com fenômeno de Raynaud na ES limitada reduz a frequência dos ataques isquêmicos.

- Espessamento cutâneo: o metotrexato é a droga de escolha. **A ciclofosfamida**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

pode ser utilizado em casos graves. O micofenolato de mofetil embora citado nas recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) como opção de segunda linha, não é recomendado no PCDT pois não tem esta indicação em sua bula. Dentre os imunobiológicos, o rituximabe tem sido indicado como opção terapêutica, entretanto, como inexistem estudos maiores multicêntricos e bem delineados para definir melhor seu papel na ES, mesmo que pareça ser uma opção válida de tratamento, especialmente em pacientes intolerantes ou não responderam a outras medicações, o PCDT da ES não recomenda seu uso. A D-penicilamina apresenta elevada toxicidade, além de ser considerada inefetiva, não sendo indicada nas recomendações atuais.

- **Doença pulmonar intersticial e fibrose pulmonar.** Inicialmente o **tratamento sintomático, incluindo oxigenoterapia, reabilitação e tratamento da doença do refluxo gastroesofágico, é muito importante.** Para o início da abordagem medicamentosa correta e oportuna **é fundamental definir o risco de progressão.** São consideradas indicações aceitáveis de tratamento: doença extensa (extensão > 20% do parênquima pulmonar), extensão indeterminada, capacidade vital forçada (CVF) <70% do previsto, piora nas provas de função pulmonar com declínio de 15% ou mais na capacidade difusional de monóxido de carbono (DLCO) e redução de 10% ou mais na CVF. A conduta expectante pode ser uma opção adequada para pacientes com doença leve e não progressiva. **Na indicação de tratamento medicamentoso, o uso de corticóides e imunossupressores é o tratamento convencional, sendo a CCF considerada a primeira linha terapêutica principalmente na terapia de indução na DPI. O uso da CCF é relacionado à melhora estatisticamente significativa, embora modesta, nos testes de função pulmonar, escalas de percepção da dispneia, índices funcionais e no espessamento cutâneo ao final do primeiro ano de tratamento.** Benefícios do uso da CCF podem persistir por meses após o término do tratamento, mas tendem a desaparecer em média após 2



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

anos. O uso de corticóides deve ser reservado para situações de acometimento visceral grave, na menor dose necessária e pelo menor tempo possível, considerando os os riscos e benefícios e particularidades de cada caso. O uso de AZA foi inferior à CCF no tratamento de indução em pacientes com pneumopatia intersticial em ECR, entretanto seu uso no tratamento de manutenção após indução com CCF demonstrou estabilização da função pulmonar na maior parte dos pacientes em 2 anos de seguimento. Devido à falta de alternativas farmacológicas, a AZA é o imunossupressor mais utilizado na manutenção da pneumonite intersticial na ES, após o uso da CCF, embora mais estudos sejam necessários para corroborar sua eficácia. Estudos sugerem que MMF pode ser útil na DPI-ES, sendo considerado em alguns guidelines como opção no tratamento, tanto na indução quanto na manutenção, da DPI em pacientes com ES. Também o imunobiológico, rituximabe, tem sido indicado como opção terapêutica, especialmente em pacientes que não toleram ou não responderam ao uso de CCF e MMF, mesmo que inexistam estudos maiores multicêntricos e bem delineados para definir melhor seu papel na ES. O transplante pulmonar é uma opção em casos de doença terminal sem resposta ao tratamento medicamentoso, contudo nem sempre é uma opção possível devido ao envolvimento grave de outros órgãos pela doença. Em um recente estudo retrospectivo, a sobrevida pós-transplante pulmonar foi de 59% em 3 anos, não diferindo dos dados obtidos após transplante pulmonar em decorrência de outras doenças.

- Hipertensão pulmonar ocorre em 9% dos casos de ES podendo ser secundária a fibrose pulmonar, ou seja pré capilar ou a a cardiopatia esquerda, pós capilar. O tratamento varia conforme sua causa, mas geralmente se faz com agentes vasodilatadores convencionais como bloqueadores dos canais de cálcio e outras drogas. O uso de vasodilatadores como os prostanoides (epoprostenol, iloprost), os antagonistas dos receptores da endotelina (bosentana e



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

ambrisentan) também são recomendados em guidelines entretanto não são recomendados para uso no PCDT ES.

Doença renal – nestes casos, quase sempre há hipertensão arterial, que é preciso controlar. Para melhor proteção dos rins, as terapêuticas com corticóides em doses altas ou com alguns imunossupressores agressivos para os rins, devem ser evitadas. Os pacientes com crises renais hipertensivas devem ser tratados com inibidor da ECA em altas doses; diálise e transplante renal são reservados para os casos que não recuperam a função renal precocemente. Na presença de calcinose a cirurgia deve ser considerada uma opção após várias falhas terapêuticas e quando a calcificação é bem delimitada. A litotripsia por ondas de choque extracorpórea (LECO) pode ser efetiva e com baixa morbidade em pacientes com síndrome CREST e calcinose ulcerada, reduzindo o número de calcificações e o tamanho das ulcerações.

- Alterações do trato gastrointestinal: Bloqueadores da bomba de prótons, como o omeprazol, são empregados na prevenção de complicações da doença do refluxo gastroesofágico, pró-cinéticos, como a metoclopramida, podem melhorar sintomas relacionados aos distúrbios de motilidade gastrointestinais por exemplo excesso de gases e alterações do hábito intestinal, já a síndrome de má absorção, que cursa com diarreias, determinadas pelo supercrescimento bacteriano, pode ser tratada com cursos de antibioticoterapia em rodízio.

- Doença cardíaca: nos casos mais graves de arritmias, pode ser necessário o implante de marca passo. Na maioria dos pacientes o uso de medicamentos convencionais como anti-arrítmicos, nifedipina, captopril, amiodarona, carvedilol e o IECA (inibidor do enzima de conversão da angiotensina) são drogas utilizadas com resposta satisfatória.

- Manifestações musculares e articulares com dor inflamação: a medicação habitual são os corticóides ou, nos casos mais graves, os imunossupressores como o metotrexato ou ciclofosfamida.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

Micofenolato de mofetila (**MMF**) é um **imunossupressor indicado em bula ANVISA e no SUS na profilaxia da rejeição de órgãos e no tratamento da rejeição refratária**, em pacientes que receberam **transplante renal, transplante cardíaco ou transplante de fígado**. Assim esse medicamento **está incluído na** lista de Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (**RENAME**) na forma de apresentação de comprimidos de micofenolato de mofetil 500mg e micofenolato de sódio 180mg e 360mg de sódio **por meio** do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (**CEAF**). **Na literatura existem alguns estudos abertos e observacionais avaliando o uso do MMF. Meta-análise demonstrou que o MMF foi uma opção segura no tratamento da DPI e se associou com estabilização de parâmetros funcionais pulmonares, contudo, sem melhora estatisticamente significativa na CVF e na difusão pulmonar. Há dados de ECR, que avaliam a eficácia do uso do MMF na DPI em pacientes com ES, demonstrando que o MMF apresentou resultados comparáveis ao uso de CCF, inclusive, até sugerindo mais robustez, seguido de placebo, sendo mais bem tolerado e associado com menor toxicidade. Atualmente, diversos autores e guidelines recomendam que o MMF como segunda linha de tratamento para as manifestações DPI da ES. Porém as evidências encontradas no estudo ainda são insuficientes para determinar os efeitos do MMF como terapia adicional em participantes nas doenças auto-imunes de remissão ativa remitente de início recente e a ES. Seu uso também não é recomendado no PCDT da ES, uma vez que até o momento MMF não possui essa indicação em bula aprovada pela ANVISA.**

Conclusão: O caso em tela, cita paciente com diagnóstico de **ES, com pneumopatia intersticial. Fez pulsoterapia por 6 meses com ciclofosfamida Apresentou azatioprina sem melhora. Tem prescrição, por provavelmente 2 anos, de MMF 1g/dia, como terapia de manutenção.**

Ainda não existe cura para a ES e seu tratamento é sintomático e suportivo, baseado em estratégias órgão-específicas, já que cada



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

manifestação clínica pode precisar de uma medicação diferente e específica. O tratamento depende das características do quadro clínico, do acometimento visceral predominante e da presença de doença ativa e reversível ou de dano irreversível.

O **PCDT ES preconiza e disponibiliza o uso das seguintes drogas: Metotrexato, Ciclofosfamida, Azatioprina, Sildenafil, Captopril, Nifedipino, Besilato de anlodipino, Metoclopramida, Omeprazol, Prednisona, que são empregados conforme o manejo desejado. Inexiste uma duração de tratamento pré-determinada.**

O **MMF é um imunossupressor indicado pela ANVISA na profilaxia da rejeição de órgãos e no tratamento da rejeição refratária do transplante de fígado, coração e rins, e com essa finalidade disponibilizado pelo CEAF SUS. Não existe previsão em bula do seu uso na ES e nem no PCTD da ES.**

Na literatura existem alguns estudos avaliando o uso do MMF. Meta-análise demonstrou que o MMF foi uma opção segura no tratamento da DPI e se associou com estabilização de parâmetros funcionais pulmonares, contudo, sem melhora estatisticamente significativa na CVF e na difusão pulmonar. Há dados de ECR, que avaliam a eficácia do uso do MMF na DPI em pacientes com ES, demonstrando que o MMF apresentou resultados comparáveis ao uso de CCF, inclusive, até, sugerindo mais robustez, seguido de placebo, sendo mais bem tolerado e associado com menor toxicidade. Atualmente, diversos autores e guidelines recomendam seu uso como segunda linha de tratamento para as manifestações DPI da ES.

Seu uso não é recomendado PCDT da ES, uma vez que até o momento MMF não possui essa indicação em bula aprovada pela ANVISA.

IV – REFERÊNCIAS:

1) Sampaio-Barros PD; Zimmermann AF, Müller CS, Borges CTL, Freire EAM, Maretti GB, João Neto FM, Salgado MCF, Sauma MFLC, Azevedo MNL,



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

Fontenelle S, Kayser C. Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology Recommendations for the management and treatment of systemic sclerosis. **Rev Bias Rematol** 2013;53(3):258–75. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbr/v53n3/v53n3a04.pdf>.

2) Yousheng Xiao, Jianyi Huang, Hongye Luo, Jin Wang. Mycophenolate mofetil for relapsing-remitting multiple sclerosis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2014, Issue 2. Art. No.: CD010242. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010242.pub2/epdf/full>.

3) Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Conjunta nº 09, de 28 de Agosto de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Sistêmica. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT-Esclerose-Sistemica.05-09-2017.pdf>.

4) Papadaxis MA & Mcphee SJ. **Currents Medical Diagnosis & Treatment**. 26. ed. New York: Lange Medical Publications, 2017.

5) Anvisa Ministério da Saúde Bula do Micofenolato de mofetila. 17p. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTranacao=11666392016&pldAnexo=3045803.

6) Owen C, Ngian GS, Elford K, Moore S, Stevens W, Nikpour H, Rabusa C, Proudman S, Lorraine J, Zochling J, Colina C, Sturgess Uma, Tymms K, Youssef P, Sahhar J. Mycophenolate mofetil is an effective and safe option for the management of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: results from the Australian Scleroderma Cohort Study. **Clin Exp Rheumatol**. 2016; 34 Suppl 100 (5): 170-6. Disponível em: <https://www.clinexprheumatol.org/pubmed/find-pii.asp?pii=27049330&pii=27049330>.

V – DATA:

06/12/2019 NATJUS – TJMG