

NOTA TÉCNICA 3014**IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO**

SOLICITANTE: MM. JUIZ de Direito Dra. Fernanda Chaves Carreira Machado

PROCESSO Nº.:50050572720228130317

CÂMARA/VARA: Unidade Jurisdicional do Juizado Especial

COMARCA: Itabira

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: ISB

IDADE: 33 anos

PEDIDO DA AÇÃO:micofenolato de mofetila 500mg

DOENÇA(S) INFORMADA(S): L102

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Tratamento pênfigo foliáceo

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG-82144

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2022.0003014

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Eu gostaria de saber se o micofenolato de mofetila é indicado para tratamento de pênfigo foliáceo quando o tratamento com prednisona e com azatioprina não surte efeito.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

O pênfigo é uma doença autoimune rara, grave e potencialmente fatal, caracterizadas pela presença de bolhas e feridas frágeis na pele e na mucosa. É consenso que o mesmo representa um grupo de doenças autoimunes, já que é notada nos pacientes de pênfigo a presença de anticorpos contra as ligações intercelulares epiteliais pavimentosas. Esses

anticorpos são predominantemente do tipo IgG1 e IgG4 e se ligam principalmente em proteínas de superfície dos queratinócitos. Reagem contra componentes dos complexos desmossomoto no filamento 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) deixando feridas, que demoram bastante para fechar, ou não se fecham. Há dois tipos principais de pênfigo: pênfigo vulgar (PV) e pênfigo foliáceo (PF). Clinicamente o PV apresenta-se como bolhas que geralmente começam nas mucosas, principalmente na boca (gengiva, lado de dentro das bochechas, língua, céu-da-boca, até a garganta), mas também podem surgir dentro do nariz e na região genital. O paciente pode passar alguns meses tendo bolhas e feridas somente nessas mucosas. A partir daí, surgem as bolhas na pele, principalmente no couro cabeludo, costas, peito e depois no corpo todo. O pênfigo foliáceo (PF), pode ser subdividido em clássico ou doença de Cazenave, e endêmico ou fogo selvagem (PFE ou FS), ou pênfigo foliáceo brasileiro (PFB), cuja endemicidade está presente no Brasil, entre as longitudes 45° e 60° oeste e latitudes 5° e 25° sul, em altitudes que variam entre 500 e 800 metros. Ambos apresentam o mesmo quadro clínico, base imunológica e histológica, a diferença entre essas formas está nos aspectos epidemiológicos. O PF clássico ou doença de Cazenave é universal, podendo atingir ambos os sexos, com predomínio na faixa etária entre 40 e 50 anos. Antes conhecido somente no Brasil, o PF endêmico ou FS ou PFB é considerado a única doença autoimune endêmica no mundo, ocorrendo também em países da África, como a Tunísia e da América do Sul, como Colômbia, Bolívia, Paraguai e Peru e Venezuela. Acomete pessoas de todos os grupos etários residen-

tes em zonas rurais ou próximas a córregos e rios. A ocorrência entre membros da uma família pressupõe relação genética. O PF tem apresentação de bolhas e feridas, que não acometem as mucosas, acometendo somente a pele. Os anticorpos envolvidos são os contra a Dsg1 (antidsg1). No PF, a acantólise acontece nas camadas superiores da epiderme principalmente, mais precisamente na camada granulosa. Por estarem em um nível superior da epiderme, ou seja, logo abaixo da camada córnea, as lesões cutâneas do PF são mais superficiais do que as do PV, caracterizando-se por vesículas e/ou bolhas flácidas e fugazes, nem sempre visíveis, que se transformam em lesões erosadas, exulceradas e crostosas dolorosas, a queixa normalmente é de dor em queimação. A pele do dorso superior é a região de localização mais intensa do antígeno (Ag), Dsg1, uma caderina desmossômica de 160 KDa, praticamente ausente nas mucosas, por este motivo no PF não é comum acometimento neste local. A doença geralmente tem início no segmento cefálico, com progressão crânio caudal simétrica e preferência pelo couro cabeludo, face, tórax e costas, raramente atingindo mucosas. Ressalte-se o seu caráter desfigurante provocado pelas lesões, trazendo sérias repercussões nas esferas social e emocional, tanto para o cliente, e sua família, amigos e profissionais de saúde, que dele cuidam. Tipicamente, a doença se manifesta em crianças e jovens, com pico de incidência entre a segunda e terceira décadas de vida, e afeta igualmente homens e mulheres. Como no PV, este antígeno leva à ativação dos anticorpos da classe IgG, com predomínio da subclasse IgG4. Esses anticorpos patogênicos podem ser encontrados no soro das pessoas acometidas e sadias que residem em áreas endêmicas, que podendo assim desenvolver doença. Na patogenia do PFE devem ser considerados fatores genéticos, imunológicos e ambientais, os quais podem desencadear a enfermidade. Sua própria endemicidade, com a existência de focos geograficamente definidos, demonstra a importância de fatores ambientais nesse desencadeamento: os doentes são habitualmente lavradores ou familiares deles que vivem em más condições sociais, em habitações precárias próximas a córre-

gos, com higiene precária, em meio a animais domésticos e grande quantidade e variedade de insetos. Na literatura, diversos fatores ambientais são apontados como possíveis desencadeadores da resposta autoimune causadora da doença, tais como exposição a mercúrio, picada do mosquito *Simulium nigrimanum*, popularmente conhecido como borra-chudo, exposição a poeiras minerais e uso de drogas contendo um radical sulfidril (como penicilamina e captopril) Além da clínica, o diagnóstico médico das dermatoses imunobolhosas é realizado pelo exame citológico, histopatológico, imunofluorescência direta (IFD) e indireta (IFI). Nos casos de doenças imunobolhosas com acantólise, o exame citológico do líquido das bolhas mostra apenas a presença de células acantolíticas, arredondadas, porém não diferencia o tipo de dermatose imunobolhosa. O histopatológico, além das células acantolíticas, revela a localização da clivagem intra-epidérmica ou subepidérmica e conseqüentemente o tipo de dermatose imunobolhosa. As IFD e a IFI não diferenciam o tipo de dermatose imunobolhosa. A IFD é feita através da biópsia da pele perilesional recente e íntegra, que pode apresentar depósito de IgG intercelular na epiderme, enquanto a IFI revela a presença de IgG no soro da pessoa acometida pela dermatose. O PV e PF são doenças crônicas e atualmente não têm cura. A base do tratamento é a utilização de drogas que suprimem o sistema imunológico. A estratégia terapêutica ideal para o PF não é conhecida. Múltiplas modalidades terapêuticas potenciais estão disponíveis e vários regimes estão em uso, tornando a escolha do esquema de tratamento complexo. Poucos ensaios clínicos randomizados foram realizados e os realizados foram limitados por pequenos tamanhos de amostra. O objetivo do tratamento é suprimir a formação de bolhas. Não se sabe qual é a opção de tratamento mais eficaz ou mais segura, ou qual é a melhor combinação. Por sua vez, a resposta ao tratamento pode variar entre os indivíduos. Os tratamentos devem ser escolhidos após uma consideração cuidadosa dos benefícios potenciais e efeitos colaterais, no contexto de outras condições médicas do indivíduo. Na forma localizada, na qual o tratamento com corticóides tópicos pode ser sufici-

ente. Os glicocorticóides sistêmicos têm um papel central no manejo do pênfigo, embora o regime de dosagem ideal não seja conhecido. Normalmente o tratamento é agressivo, sendo a prednisona a principal droga utilizada em doses elevadas de 1 a 2 mg/Kg, por pelo menos seis semanas. Nos casos irresponsivos, após dez dias de tratamento, deve-se avaliar o aumento da dose para mais 40 a 60 mg. Na ausência de resposta clínica, é comum a administração de pulsoterapia com corticoide, por exemplo, a metilprednisolona. Devido ao risco de estrogiloidíase disseminada, que pode levar ao óbito, a investigação de parasitose intestinal e seu tratamento devem ser realizados antes de iniciar a administração da prednisona. Efeitos colaterais como hipertensão e diabetes mellitus, infecção, catarata cortisônica e osteoporose devem ser monitorados com exames clínicos e laboratoriais periódicos, e uso de protetores da mucosa gástrica. Após controle da doença, a dose deve ser gradativamente reduzida. O papel dos adjuvantes imunomoduladores não foi estabelecido, embora, agentes imunossupressores e antiinflamatórios adjuvantes sejam comumente usados. Os imunossupressores são drogas que atuam na divisão celular, possuindo propriedades anti-inflamatórias. sendo utilizados principalmente: metotrexato, ciclofosfamida, ciclosporina, azatioprina e micofenolato mofetil. Porém, o tratamento com imunossupressores também pode trazer efeitos indesejáveis. Para minimizar os riscos do seu uso, recomenda-se que a equipe de saúde conheça suas indicações, contraindicações e efeitos adversos, principalmente a neutropenia e a infecção. Além disso, a azatioprina pode causar hepatotoxicidade, a ciclofosfamida cistite hemorrágica, e a ciclosporina nefrotoxicidade e hipertensão. Há evidências de um papel poupador de esteroides para azatioprina e ciclofosfamida, embora não tenha havido benefício observado em desfechos clínicos. O micofenolato mostrou controle da doença superior em comparação com a azatioprina, embora a azatioprina e a ciclofosfamida tenham mostrado capacidade superior de preservação de esteróides em comparação com o micofenolato. Inexistem estudos de longo prazo sobre o efeito do micofenolato mofetil, em especial sobre a possibilidade

de adquirir infecções e desenvolver doenças malignas, além do custo elevado. Os efeitos da ciclosporina, dapsona, troca de plasma e medicina tradicional chinesa não são claros. O fator de crescimento epidérmico tópico parece diminuir o tempo necessário para a cicatrização das erosões (mediana de 6 dias); no entanto, a segurança a longo prazo dessa intervenção não é conhecida. em desfechos clínicos. Nenhuma diferença foi observada na morte ou abstinência devido a eventos adversos, embora as intervenções tenham perfis de eventos adversos diferentes e os pequenos estudos não sejam suficientes para abordar as comparações de segurança desses medicamentos. É necessária uma consideração cuidadosa dos benefícios potenciais e eventos adversos potenciais no contexto das comorbidades do indivíduo, já que não foi possível estabelecer quais tratamentos são superiores em todos os aspectos. Entre outras modalidades terapêuticas que podem ser associadas aos corticóides destacam-se a dapsona, a imunoglobulina e o rituximabe. Em relação à dapsona deve-se atentar para a ocorrência de hemólise e hepatotoxicidade. A imunoglobulina intravenosa vem sendo administrada no tratamento do PV com eficácia, porém apresenta custo elevado, além de apresentar entre os efeitos colaterais cefaleia, urticária, febre, artralgias e mal-estar. O rituximabe (anti-TNF-alfa) é um anticorpo quimérico monoclonal anti-CD20 do linfócito B que tem sido administrado semanalmente, por quatro semanas, nos casos refratários de PV e PF. Embora o prognóstico do PV e do PF seja de uma doença potencialmente fatal, felizmente o número de óbitos foi reduzido para 10% após introdução dos corticóides sistêmicos. No geral o óbito ocorre devido a quadro infeccioso ou complicações do tratamento, o que chama atenção para a importância de cuidados de enfermagem visando à sua prevenção. No Sistema Único de Saúde (SUS) não há Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Pênfigo Foleáceo, entretanto azatioprina está disponível por meio do CEAF para várias condições e inscritos na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME).

IV – CONCLUSÃO

- ✓ O PF é uma doença autoimune rara, grave e potencialmente fatal, que acomete ambos os sexos. Pode ser subdividido em clássico ou doença de Cazenave, e PFE ou FS ou PFB. Caracteriza-se pelo acometimento da pele por vesículas e/ou bolhas flácidas e fúlgas, nem sempre visíveis, que se transformam em lesões erosivas, exulceradas e crostosas dolorosas, a queixa normalmente é de dor em queimação. Geralmente tem início no segmento cefálico, com progressão crânio caudal simétrica e preferência pelo couro cabeludo, face, tórax e costas, raramente atingindo mucosas. Ressalte-se o seu caráter desfigurante provocado pelas lesões, trazendo sérias repercussões nas esferas social e emocional, tanto para o cliente, e sua família, amigos e profissionais de saúde, que dele cuidam.
- ✓ Não têm cura e a estratégia terapêutica ideal para o PF ainda não é conhecida, já que não se sabe qual é a opção de tratamento mais eficaz ou mais segura, ou qual é a melhor combinação e as respostas ao tratamento pode variar entre os indivíduos.
- ✓ A base do tratamento é a utilização de drogas que suprimem o sistema imunológico. A Múltiplas modalidades terapêuticas potenciais estão disponíveis e vários regimes estão em uso, tornando a escolha do esquema de tratamento complexo.
- ✓ Poucos ensaios clínicos randomizados foram realizados e os realizados foram limitados por pequenos tamanhos de amostra.
- ✓ O objetivo do tratamento é suprimir a formação de bolhas.
- ✓ Os tratamentos devem ser escolhidos após uma consideração cuidadosa dos benefícios potenciais e efeitos colaterais, no contexto de outras condições médicas do indivíduo.

- ✓ Os glicocorticóides sistêmicos têm um papel central no manejo do PF, embora o regime de dosagem ideal não seja conhecido. Efeitos colaterais como hipertensão e diabetes mellitus, infecção, catarata cortisônica e osteoporose devem ser monitorados com exames periódicos, e uso de protetores da mucosa gástrica. Após controle da doença, a dose deve ser gradativamente reduzida.
- ✓ O papel dos adjuvantes imunomoduladores não foi estabelecido, embora, agentes imunossupressores e antiinflamatórios adjuvantes sejam comumente usados, visando reduzir a dose cumulativa de corticosteróides necessária, como principalmente: metotrexato, ciclofosfamida, ciclosporina, azatioprina e micofenolato mofetil e o rituximabe.
- ✓ Porém, o tratamento com imunossupressores também pode trazer efeitos indesejáveis.
- ✓ **O micofenolato mostrou controle da doença superior em comparação com a azatioprina, embora a azatioprina e a ciclofosfamida tenham mostrado capacidade superior de preservação de esteróides em comparação com o micofenolato.**
- ✓ É necessária uma consideração cuidadosa dos benefícios potenciais e eventos adversos potenciais no contexto das comorbidades do indivíduo, já que não foi possível estabelecer quais tratamentos são superiores em todos os aspectos.
- ✓ No SUS não há PCDT de PF, entretanto micofenalto de está disponível por meio do CEAF para várias condições e inscritos na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME).
- ✓ O medicamento pleiteado está bem indicado para doença informada
- ✓ O medicamento está disponível no SUS mas não para doença informada

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- Bezerra OMPA, Galvão MAMG, Silva DJS, Brito CRL, Rossini MCS, Silva e Gonçalves PM, Bueno LS, Souza AA. Pênfigo Foliáceo Endêmico (Fogo Selvagem) e sua associação com fatores ambientais e ocupacionais em Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil. Cad Saúde Colet. 2017;25(2):225-32. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/cadsc/v25n2/1414-462X-cadsc-1414-462X201700020299.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/rim_tsp/v43n1/a07v43n1.pdf.

5. Martin LK, Agero AL, Werth V, Villanueva E, Segall J, Murrell DF. Interventions for pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009, Issue 1. Art. No.: CD006263. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006263.pub2/epdf/full>. 6. Bressan AL, Silva RS, Fontenelle E, Gripp AC. Imunossupressores na dermatologia. An Bras Dermatol. 2010; 85(1). Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/abd/v85n1/v85n1a02.pdf>.

VI – DATA: 20/08/2022

NATS JUS TJMG