

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiz de Direito Dr. Felipe Zanotto

PROCESSO Nº.: 50005937120228130377

CÂMARA/VARA: Única

COMARCA: Lajinha

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: D. J. F.

IDADE: 21 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento Mesacol MMX 1200

DOENÇA(S) INFORMADA(S): CID 10 K51.8

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Solicito nota técnica quanto ao medicamento MESACOL MMX 1200 para o quadro clínico compatível com Retocolite Ulcerativa

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMRJ 25.373, CRM 60.619

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2023.0003100

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Solicito parecer técnico sobre o medicamento Mesacol MMX 1200

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme documentos médicos, datados de 21/05/2021, 10/09/2021 e 30/03/2022, trata-se de DJF, **21 anos**, em **acompanhamento** por **gastroenterologista** com diagnóstico **retocolite ulcerativa inespecífica de difícil controle**. **Uso de mesalazina sem melhora/benefício, com má resposta** ao medicamento. **Trocado** medicamento **para Mesacol MMX com considerável melhora**. **Necessita do uso de Mesacol MMX, 3 cap/dia, para evitar lesão intestinal**. Segundo **declaração da farmacêutica da Farmácia de Minas, Secretaria Municipal Saúde de Lajinha**, esta droga consta na lista de medicamentos de alto custo do SUS, porém não na dosagem que o paciente necessita para tratamento

do CID 10.

A Retocolite Ulcerativa (RCU) é uma doença inflamatória intestinal, crônica, incurável e de etiologia desconhecida, caracterizada por episódios recorrentes de inflamação e difusa da mucosa intestinal do cólon as bactérias luminais por meio de uma resposta imunológica descontrolada. Acomete predominantemente a camada mucosa do cólon afeta o reto e também variáveis porções proximais do cólon, em geral de forma contínua, ou seja, sem áreas de mucosa normais entre as porções afetadas. Dependendo da extensão anatômica do envolvimento, os pacientes podem ser classificados como tendo proctite (inflamação no reto), colite do lado esquerdo (envolvendo sigmoide com ou sem envolvimento do cólon descendente) ou pancolite (colite extensa).

Na maioria dos casos o início da doença ocorre na vida adulta, entre 30 e 40 anos, e persiste por toda a vida com curso clínico gradual e períodos de recorrência e remissão, determinando severa redução da qualidade de vida e capacidade laborativa. A fase ativa é sintomática e há a endoscopia lesões ativas da mucosa. Na remissão há resolução dos sintomas e desaparecimento dos achados de lesões ativas à endoscopia. Muitos pacientes permanecem em remissão clínica da doença por longos períodos, mas a probabilidade de ausência de recidiva por dois anos é de apenas 20%. As recidivas geralmente ocorrem na mesma região do cólon afetada em outros períodos de agudização. Entretanto, cerca de 20% a 50% dos pacientes pode apresentar extensão proximal da doença ao longo do seguimento.

Os sinais e sintomas dependem da localização, significância e gravidade da doença. No diagnóstico, a maioria dos pacientes apresenta sintomas de leves a moderados, e menos de 10% têm doença grave. Os sintomas mais comuns é diarreia crônica, sanguinolenta ou não. Em cerca de 90% dos casos há hematoquezia na apresentação. Sintomas associados, como dor abdominal em cólica, tenesmo, urgência evacuatória e exsudato mucopurulento nas fezes, podem acompanhar

o quadro. Nos casos mais graves ocorre sintomas sistêmicos como febre, anemia e emagrecimento. Os sintomas tendem a variar conforme a extensão da doença, evidenciando-se manifestações locais nos pacientes com proctite, enquanto pacientes com colite extensa apresentam usualmente febre, emagrecimento, perda sanguínea significativa e dor abdominal. Em até 10% dos casos, a apresentação ocorre com manifestações extraintestinais (MEI). As MEI podem cursar com acometimento articular, cutâneo, hepatobiliar, oftalmológicas e hematológicas e influenciar no metabolismo ósseo e podem ou não estar relacionadas com a atividade inflamatória intestinal e em alguns casos apresentam sintomas mais graves do que os intestinais. Aqueles doentes com diagnóstico de colangite esclerosante primária e RCU apresentam comportamento diferente dos demais, com maior risco de doença intestinal mais extensa e de câncer colorretal.

Segundo a atividade e gravidade dos sintomas, a doença é classificada pelo score de Mayo, utilizado para avaliar a resposta ao tratamento ao longo do tempo. O score apresenta pontuação de **de 0 a 12** sendo composto por: frequência das fezes, sangramento retal, achados de colonoscopia ou sigmoidoscopia flexível, e avaliação global do médico. Assim a doença é classificada em remissão (0 a 2 pontos), atividade discreta (3 a 5 pontos), moderada (6 a 10 pontos) ou grave (11 e 12 pontos). As agudizações são classificadas em três categorias:

- **leve**: menos de 3 evacuações por dia, com ou sem sangue, sem comprometimento sistêmico e com velocidade de sedimentação globular normal;
- **moderada**: mais de 4 evacuações por dia com mínimo comprometimento sistêmico; e
- **grave**: mais de 6 evacuações por dia com sangue e com evidência de comprometimentos sistêmicos, tais como febre, taquicardia, anemia e velocidade de sedimentação globular acima de 30. Casos com suspeita de megacólon tóxico também devem ser considerados graves.

O diagnóstico depende de histórico médico completo e achados endoscopia e exames histológicos. A retossigmoidoscopia flexível é útil para definir as porções acometidas. A colonoscopia não é normalmente necessária na fase aguda e deve ser evitada, pois pode desencadear quadro de megacólon tóxico. O achado colonoscópico mais típico é o acometimento da mucosa desde a margem anal, estendendo-se proximalmente de uma forma contínua e simétrica, com clara demarcação entre mucosas inflamada e normal. Inicialmente há diminuição ou perda da trama vascular submucosa mais eritema e edema e com a progressão da doença, a mucosa torna-se granular, friável, recoberta por exsudato mucopurulento e, nos casos mais graves, visualizam-se úlceras. A avaliação histopatológica baseia-se no achado de distorção arquitetural difusa de criptas e infiltrado inflamatório transmucoso com plasmocitose basal, eventualmente associado a componente de atividade evidenciado por criptites e abscessos crípticos. Depleção de mucina é menos específica, mas auxilia no diagnóstico²¹. Mesmo na presença de achados típicos, o aspecto histopatológico **deve ser avaliado em conjunto com os demais aspectos com vistas ao diagnóstico correto**. A dosagem sanguínea de proteína C reativa (PCR) e a medida da velocidade de hemossedimentação (VHS) ou velocidade de sedimentação globular (VSG) **auxiliam na avaliação diagnóstica, mas podem não estar alteradas na doença distal (retite)**.

O tratamento da RCU depende da gravidade e localização da doença e deve ser individualizado. Os princípios gerais para tratar a colite ulcerativa ativa são considerar a atividade, distribuição (proctite, lado esquerdo, colite extensa) e padrão de doença (frequência de recaída, curso da doença, resposta a medicamentos anteriores, perfil de efeitos colaterais de medicação, manifestação intestinal), **antes que as decisões de tratamento** sejam tomadas em conjunto com o paciente. O objetivo clássico do tratamento é induzir e manter a remissão clínica do paciente sem necessidade do uso prolongado de corticoide, sendo

difícil prever seu resultado não existindo. Ainda não há um tratamento específico, entretanto deve promover a indução da remissão ou controle da crise, já que a doença se manifesta em surtos e manutenção da remissão. O controle da crise ou da atividade da doença visa reduzir/abolir a sintomatologia do paciente e a manutenção da remissão, evitando novas crises. **Medidas não medicamentosas são recomendadas incluindo mudança dos hábitos de vida. A terapia medicamentosa consiste de aminossalicilatos orais e por via retal, corticoides, imunossupressores e medicamentos biológicos e inibidores da Janus Kinase (JAK), sendo feito de maneira a tratar a fase aguda e, após, manter a remissão clínica, com o objetivo maior de atingir a remissão livre de corticoide.** Os medicamentos usados no tratamento da RCU são: derivados do ácido 5-aminosalicílico ou 5-ASA (azo componentes, mesalazina, sulfassalazina); corticóides, agentes imunomoduladores e imunossupressores tiopurinas (metotrexate, mercaptopurina, azatioprina) e inibidores de calcineurina (ciclosporina, tacrolimus); e os agentes biológicos anti fator de necrose tumoral - antiTNF (infliximabe, adalimumabe, golimumabe, vedolizumabe). **Na fase de atividade leve a moderada os 5-ASA são a primeira escolha** podendo, de acordo com a necessidade, serem acrescentados outros medicamentos como os corticóides. Os 5-ASA são usados **preferencialmente por via oral e tópica**, a menos que haja proctite, na qual o tratamento pode ser tentado apenas por via retal. **Não há diferença estatísticas quanto à eficácia nesse grupo de pacientes.** A melhora clínica é esperada em até quatro semanas após o início dos 5-ASA, e estes também são indicados no tratamento de manutenção por tempo prolongado. A **mesalazina (Mesacol) oral é muito indicada na proctocolite leve a moderada, e a tópica, é usada na forma de supositório para a proctite ou de enema para a proctocolite esquerda.** A sulfasalazina via oral é usada na colite esquerda e da pancolite leve a moderada, podendo ser substituída pela mesalazina, na presença de reações adversas graves. Pacientes com **doença ativa**

classificada como moderada a grave devem ser tratados inicialmente com aminossalicilato e corticoide. Na forma moderada a grave o tratamento envolve aminossalicilatos orais ou tópicos (sulfasalazina, mesalazina, balsalazida ou olsalazina) ou com corticosteroides se os aminossalicilatos forem contraindicados, ou não tolerados. Aqueles que não respondem completamente ao corticoide ou que não conseguem reduzir a dose da prednisona sem recorrência da doença podem beneficiar-se do uso de azatioprina. Os pacientes que apresentam falha terapêutica ao uso de azatioprina, sem critério para colite aguda grave e com indicação de internação devem ser tratados com terapia imunobiológica com anti-TNF alfa (infliximabe) ou anti-integrina (vedolizumabe) ou inibidores da JAK (tofacitinibe). Nos casos mais graves, que exigem hospitalização do paciente, o corticoide venoso (hidrocortisona ou metilprednisolona) é a primeira alternativa de tratamento de indução de remissão, mas não é desejável o seu uso no tratamento de manutenção, por causa dos efeitos colaterais quando usados por tempo prolongado. Cerca de 34% de pacientes com RCU, necessitam de corticoterapia após 23 anos de doença. Por outro lado, 16 a 22% de todos os pacientes com colite ulcerativa são refratários ou dependentes de corticóides necessitando de maior atenção por parte dos médicos já que correm maior risco com relação a cirurgia e incapacidade funcional. Nos pacientes com colite aguda grave com sinais de comprometimento sistêmico (febre, taquicardia, anemia), que não melhoram com a corticoterapia venosa (corticorresistentes) devem ser tratados em ambiente hospitalar por equipe clínico-cirúrgica treinada e em uso de azatioprina ou com insuficiência renal, pode-se utilizar indução com infliximabe devem ser tratados com o inibidor de calcineurina com destaque para a ciclosporina venosa ou medicamentos biológicos antiTNF, como o infliximabe, em centros especializados com ou ainda com cirurgia de colectomia de urgência.

A abordagem de manutenção da remissão clínica é feita com

mesalazina ou sulfassalazina oral, após controle do surto, em pacientes com mais de um episódio de proctite. Para pacientes que tiverem mais de duas agudizações em um ano ou que não consigam reduzir a dose de corticóide (**corticodependência**) sem nova recidiva, **pode-se iniciar tiopurinas. As tiopurinas são imunomoduladores utilizadas como “poupadores” de corticóide**, para evitar o uso recorrente ou contínuo deste e, portanto, são **prescritos principalmente para pacientes corticodependentes e para a redução da imunogenicidade aos biológicos quando usado concomitante a estes. O efeito das tiopurinas é tardio e pode demorar até seis meses para se tornar evidente.** As tiopurinas apresentam efeitos colaterais importantes como pancreatite e predisposição questionável para os linfomas e na necessidade de seu uso continuado, por longos períodos deve ser considerada a possibilidade de cirurgia. Pacientes que receberam indução com ciclosporina intravenosa devem fazer uso de período de transição de 12 semanas de ciclosporina VO e manutenção em longo prazo com azatioprina. Nos casos em que a remissão clínica foi alcançada com a azatioprina (com ou sem uso de corticoide na fase de indução), seu uso deve ser mantido por tempo indeterminado. **Pacientes que receberam indução com infliximabe ou vedolizumabe devem manter-se sob as doses a cada 8 semanas, respectivamente, devendo ser suspenso em 3 meses, se não houver resposta clínica, caracterizando-se como falha primária. O tratamento deve ser reavaliado a cada 12 meses com vistas a se decidir sobre a necessidade de sua manutenção. O tratamento cirúrgico pode ser necessário para alguns pacientes com colite ulcerativa. A probabilidade cumulativa de colectomia situa-se ao redor de 32% após 25 anos de doença.** Os fatores que mais contribuem são: alta atividade, extensão da doença e tempo de enfermidade. O tratamento cirúrgico em pacientes com RCU poderia, teoricamente, ser curativo e é indicado nas situações de complicação como **megacólon tóxico, perfuração intestinal, hemorragia incontrolável, má-resposta ou**

intolerância ao tratamento medicamentoso, displasia de alto grau irressecável ou câncer intestinal.

No Sistema Único de Saúde (SUS) o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para RCU, objetiva a remissão dos sintomas e prevenção de recorrências por pelo menos 6 meses. Este PDCT de 2002, preconiza o tratamento da RCU na fase aguda e de manutenção da remissão como já descrito, utilizando 5-ASA por vias oral e/ou retal; corticoides; tiopurinas com destaque para azatioprina, mercaptopurina, metotrexate e inibidores de calcineurina como a ciclosporina e terapia imunobiológica com anti-TNF alfa (infliximabe) ou anti- integrina (vedolizumabe) ou inibidores da JAK (tofacitinibe).

Mesacol MMX é um anti-inflamatório que tem por ingrediente ativo a mesalazina, que atua no meio intestinal tratando a RCU de leve a moderada tanto na fase aguda atuando na indução da remissão quanto na manutenção da remissão. O exato mecanismo de ação de Mesacol MMX ainda não está totalmente estabelecido, mas sabe-se que exerce ação local reduzindo a inflamação e inibindo a enzima cicloxigenase responsável pela liberação de prostaglandinas pela mucosa do intestino grosso. Na formulação MMX, a mesalazina se apresenta na formulação de comprimido, na dosagem de 1200mg, com liberação prolongada, já que é protegida por uma tecnologia especial, a MMX, que recobre todo o comprimido externamente, só permitindo sua liberação quando este alcança a porção terminal do intestino delgado e o intestino grosso. No SUS a mesalazina está disponível em comprimidos de 400, 500 e 800 mg; supositórios de 250, 500 e 1.000 mg; enemas de 1 e 3 g.

Conclusão: trata-se de paciente de 21 anos, em acompanhamento por gastroenterologista com retocolite ulcerativa inespecífica de difícil controle. Uso de mesalazina sem melhora/benefício, com má resposta ao medicamento. Trocado medicamento para Mesacol MMX com considerável melhora. Necessita do uso de Mesacol MMX, 3 cap/dia,

para evitar lesão intestinal. Segundo declaração da farmacêutica da Farmácia de Minas, Secretaria Municipal Saúde de Lajinha, esta droga consta na lista de medicamentos de alto custo do SUS, porém não disponível na dosagem requerida para o CID 10.

O tratamento da RCU depende da gravidade e localização da doença. Deve ser individualizado, sendo de difícil previsão, não existindo ainda tratamento específico. Os princípios gerais para tratar a colite ulcerativa ativa são considerar a atividade, distribuição (proctite, lado esquerdo, colite extensa) e padrão de doença (frequência de recaída, curso da doença, resposta a medicamentos anteriores, perfil de efeitos colaterais de medicação, manifestação intestinal), antes que as decisões de tratamento sejam tomadas em conjunto com o paciente. O objetivo clássico do tratamento é induzir e manter a remissão clínica do paciente sem necessidade do uso prolongado de corticoide, sendo difícil prever seu resultado não existindo. Ainda não há um tratamento específico, entretanto deve promover a indução da remissão ou controle da crise, já que a doença se manifesta em surtos e manutenção da remissão. O controle da crise ou da atividade da doença visa reduzir/abolir a sintomatologia do paciente e a manutenção da remissão, evitando novas crises. Medidas não medicamentosas são recomendadas incluindo mudança dos hábitos de vida. A terapia medicamentosa consiste de aminossalicilatos orais e por via retal, corticoides, imunossupressores e medicamentos biológicos e inibidores da Janus Kinase (JAK), sendo feito de maneira a tratar a fase aguda e, após, manter a remissão clínica, com o objetivo maior de atingir a remissão livre de corticoide. Os medicamentos usados no tratamento da RCU são: derivados do ácido 5-aminosalicílico ou 5-ASA (azo componentes, mesalazina, sulfassalazina); corticóides, agentes imunomoduladores e imunossupressores tiopurinas (metotrexate, mercaptopurina, azatioprina) e inibidores de calcineurina (ciclosporina, tacrolimus); e os agentes biológicos anti fator de necrose tumoral - antiTNF (infliximabe,

adalimumabe, golimumabe, vedolizumabe).

No SUS o PCDT para RCU, objetiva a remissão dos sintomas e prevenção de recorrências por pelo menos 6 meses. Este PDCT preconiza o tratamento da RCU na fase aguda e de manutenção da remissão, utilizando 5-ASA por vias oral e/ou retal; corticoides; tiopurinas com destaque para azatioprina, mercaptopurina, metotrexate e inibidores de calcineurina como a ciclosporina e terapia imunobiológica com anti-TNF alfa (infliximabe) ou anti-integrina (vedolizumabe) ou inibidores da JAK (tofacitinibe).

O Mesacol MMX é um anti-inflamatório que tem por ingrediente ativo a mesalazina, que atua no meio intestinal tratando a RCU de leve a moderada tanto na fase aguda atuando na indução da remissão quanto na manutenção da remissão. O exato mecanismo de ação de Mesacol MMX ainda não está totalmente estabelecido, mas sabe-se que exerce ação local reduzindo a inflamação e inibindo a enzima ciclooxigenase responsável pela liberação de prostaglandinas pela mucosa do intestino grosso. Na **formulação MMX, a mesalazina se apresenta na formulação de comprimido, na dosagem de 1200mg, com liberação prolongada**, já que é protegida por uma tecnologia especial, a MMX, que recobre todo o comprimido externamente, só permitindo sua liberação quando este alcança a porção terminal do intestino delgado e o intestino grosso. **No SUS a mesalazina está disponível em comprimidos de 400, 500 e 800 mg; supositórios de 250, 500 e 1.000 mg; enemas de 1 e 3 g.**

O caso em tela trata de droga disponível no SUS em dosagem diferente da padronizada, mas que pode ser ajustada ao longo do tratamento, assim como, no caso de não sucesso com a mesma, há outras opções disponíveis no SUS, ainda não utilizadas pelo paciente.

IV – REFERÊNCIAS:

1) Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes

Terapêuticas da Retocolite Ulcerativa. Brasília, 2020. 44p. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_therapeuticas_retocolite_ulcerativa.pdf.

2) Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde. Relatório de Recomendação Adalimumabe, golimumabe, infliximabe e vedolizumabe para tratamento da colite ulcerativa moderada a grave. Brasília, 2019. 65p. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_biologicos_colite_ulcerativa_CP_44_2019.pdf.

3) Zacharias P, Damião AOMC, Moraes AC, Teixeira FV, Ludvig JC, Nones RB, Saad-Hossne R, Sasaki LY, Silva RPL, Facchin L, Olandoski M, Kotze PG. Adalimumab for ulcerative colitis: results of a Brazilian multicenter observational study. **Arq Gastroenterol**. 2017; 54(4): 321-7. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S000428032017005011102&script=sci_abstract&lng=pt.

4) LeBlanc K, Mosli MH, Parker CE, MacDonald JK. The impact of biological interventions for ulcerative colitis on health-related quality of life. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2015; 9 Art. No.: CD008655. Disponível em: [DOI: 10.1002/14651858.CD008655.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD008655.pub3).

V – DATA:

26/01/2023 NATJUS – TJMG