

**Data:**

23/07/2013

**NOTA TÉCNICA 150/2014**

**Solicitante:** Juiz Wagner José de Abreu Pereira

**Número do processo:** 0105 13 019 539 6

**Réu:** ESTADO DE MINAS GERAIS

|                     |   |
|---------------------|---|
| <b>Medicamento</b>  | x |
| <b>Material</b>     |   |
| <b>Procedimento</b> |   |
| <b>Cobertura</b>    |   |

# Micofenolato de mofetila e hidroxiclороquina para o lúpus eritematoso sistêmico

## SUMÁRIO

1. RESUMO EXECUTIVO 2
2. ANÁLISE DA SOLICITAÇÃO 3
- 3- DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA 3
- 4- RESULTADOS DA REVISÃO DA LITERATURA 4
- 5-RESPOSTAS AOS QUESITOS 6
- 5-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 9

## 1 - RESUMO EXECUTIVO

### Pergunta encaminhada

----- Mensagem encaminhada -----

De: **Wagner José de Abreu Pereira - Juiz - 0105** <[wagnerabreu@tjmg.jus.br](mailto:wagnerabreu@tjmg.jus.br)>

Data: 23 de julho de 2014 10:00

Assunto: Notas técnicas - Juizado Especial de Governador Valadares.

Para: [natssaude@nats.hc.ufmg.br](mailto:natssaude@nats.hc.ufmg.br)

Processo n.º :0105 13 019 539 6

Autor :S.P.P.L.

Réu :ESTADO DE MINAS GERAIS

Cuidam os autos de ação cominatória, através da qual a autora S.P.P.L., através da Defensoria Pública do Estado de Minas Gerais, requereu que o Estado de Minas Gerais fosse obrigado a franquear-lhe os seguintes medicamento;

MICROFENOLATO DE MOFETILA 500 MG, 4

COMPRIMIDOS AO DIA e HIDROXICLOROQUINA 400 MG, 1 COMPRIMIDO AO DIA (pedido distribuído no Juizado no dia 04.07.2013)

Paciente: 35 anos; 1,70m; 70kg

É portadora de Lúpus e apresenta complicações diversas, tal como problema renal. Informa que a medicação é de alto custo e que o SUS fornece tal medicamento, todavia, seu pedido foi negado sob a alegação de que a Portaria GM/MS 2981/09 não autoriza o fornecimento.

A liminar foi deferida no dia 05.07.2013, para determinar que o Estado de Minas procedesse a entrega dos medicamentos.

Na atual fase do processo, foi deferida a perícia simples para certos esclarecimentos, tais como:

1º quesito: Qual o diagnóstico da paciente?

2º quesito: Esclareça o perito quais razões e fundamentos científicos recomendam o tratamento através do fornecimento dos medicamentos MICROFENOLATO DE MOFETILA (500mg, em quantidade de quatro comprimidos por dia) e HIDROXICLOROQUINA (400mg, em quantidade de um comprimido por dia).

3º quesito: É imprescindível para o tratamento da doença que acomete a autora o uso dos referidos medicamentos?

4º Quesito: Tais medicamentos são aprovados pela ANVISA?

5º Quesito: Quais outros medicamentos disponíveis no SUS seriam eficazes para o tratamento da doença?

6º quesito: Por quanto tempo a paciente deverá fazer uso de tais medicamentos?

7º quesito: Qual seria a periodicidade para uma reanálise da necessidade do uso de tais medicamentos?

8º Quesito: Há possibilidade de dispensa de tais medicamentos no futuro?

Outros questionamentos nos autos:

- 1) a ausência da medicação poderá acarretar recorrência da doença ou dos efeitos adversos, complicações, agravamento em geral?
- 2) Tais medicamentos têm menos toxicidade que os tratamentos convencionais?
- 3) Quais são as vantagens para a saúde do paciente com o uso de tais substâncias no tratamento?
- 4) Com o tratamento sugerido, existe a finalidade de reduzir a atividade da doença e poupar ministração de corticoide, melhorar o perfil lipídico e redução do risco de trombose?
- 5) Outros medicamentos existentes na rede pública para o Lúpus para o tratamento do Lúpus podem causar sequelas ou efeitos colaterais?
- 6) Os medicamentos sugeridos reduzem o processo inflamatório?
- 7) Existem estudos ou consenso brasileiro indicando os medicamentos para o tratamento do Lúpus?

Atenciosamente

WAGNER JOSÉ DE ABREU PEREIRA

JUIZ DE DIREITO

### **Conclusão:**

- ✓ Apesar da não indicação de bula, o micofenolato de mofetila tem sido estudado nos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES), especialmente naqueles com acometimento renal. Estudos de boa qualidade metodológica demonstram que é uma medicação que tem efetividade e segurança no tratamento dos pacientes **COM NEFRITE PROLIFERATIVA DIFUSA** secundária ao LES. Deve ser reservado, preferencialmente, para os pacientes que não responderam a ciclofosfamida ou tem contraindicação ao seu uso.
- ✓ A hidroxicloroquina é uma medicação bem estabelecida no tratamento do LES. É fornecida pelo SUS via Secretaria de Saúde Estadual.

## **2. ANÁLISE DA SOLICITAÇÃO**

Trata-se de paciente de 35 anos, portadora de lúpus eritematoso sistêmico (LES) com acometimento renal. Solicita a medicação micofenolato de mofetila e hidroxicloroquina.

## **3-DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA**

O micofenolato de mofetila é um potente inibidor de uma enzima chamada inosina monofosfato desidrogenase (IMPDH), responsável pela síntese de proteínas que fazem parte do DNA de linfócitos, uma das principais células envolvidas no processo de rejeição de órgãos em casos de transplantes. As suas indicações de

bula são profilaxia da rejeição de órgãos e tratamento da rejeição refratária, em pacientes que receberam transplante renal, transplante cardíaco ou transplante de fígado. Não há indicação de bula para o uso no LES. Essa medicação não é fornecida pelo Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento do LES.

A hidroxicloroquina é uma medicação da classe dos antimaláricos, derivado do 4-aminoquinólico. Tem como indicações de bula: artrite reumatoide, artrite reumatóide juvenil, lúpus eritematoso sistêmico, lúpus eritematoso discoide, condições dermatológicas provocadas ou agravadas pela luz solar. É contra-indicada nos casos de maculopatias (retinopatias) pré-existentes, em pacientes com hipersensibilidade aos derivados da 4-aminoquinolina e em terapia a longo prazo em crianças.

No SUS, há um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas- LES (Portaria nº 100 de 7 fevereiro de 2013), que permite o fornecimento de várias medicações para essa doença por meio do componente especializado da assistência farmacêutica (Estado). São as seguintes: azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, danazol, metotrexato, talidomida, cloroquina e hidroxicloroquina.

#### 4-RESULTADOS DA REVISÃO DA LITERATURA

O lúpus eritematoso sistêmico é uma doença inflamatória que afeta vários órgãos. A sua causa é desconhecida, mas envolve mecanismos autoimunes resultando na produção de anticorpos contra o próprio corpo. Acomete usualmente mulheres jovens, em idade reprodutiva (dos 15 aos 45 anos). A doença é crônica, tendo períodos de exacerbação e remissão.

As pessoas acometidas se apresentam com sintomas inespecíficos de fadiga, febre, mal-estar e perda de peso. Pode ocorrer acometimento cutâneo (lúpus discóide, rash malar em asa de borboleta, lúpus subagudo), dor articular com inchaço e vermelhidão das articulações (artrite), acometimento da pleura e do pericárdio (serosite), inflamação dos rins (nefrite), acometimento do sangue (diminuição das células sanguíneas; aumento do risco de trombose), do sistema nervoso central, dos vasos sanguíneos (vasculite lúpica) e até manifestações psiquiátricas (psicose lúpica). Esses acometimentos ocorrem em qualquer combinação, variando sua gravidade e sendo diferentes entre os pacientes. A evolução da doença também difere entre os afetados, os pacientes com nefrite e acometimento do sistema nervoso central, por exemplo, têm pior prognóstico.

O tratamento consiste de algumas mudanças nos hábitos de vida como cessação do tabagismo, realização de atividade física regular, manutenção do peso adequado e a não exposição solar.

O uso de medicamentos vai depender do órgão afetado e da gravidade da doença. Nos pacientes com artrite e serosite, o uso de anti-inflamatórios e, se necessário, corticóides usualmente é suficiente para a melhora dos sintomas. Em caso de acometimento cutâneo, deve-se evitar a exposição à luz solar com barreiras físicas (por ex, chapéu) e usar o protetor solar com fator de proteção acima de 15. Os medicamentos que podem melhorar as lesões são hidroxiquina, corticóide, metotrexato, azatioprina. Na nefrite lúpica, o tratamento usual é realizado com corticóide e ciclofosfamida. A ciclofosfamida é administrada sob a forma de pulsoterapia (dose alta administrada por via endovenosa) mensal por pelo menos seis meses. Depois, geralmente, usa-se a azatioprina na terapia dita "de manutenção". Nos casos de acometimento grave pelo LES, com risco de vida, o tratamento é realizado com corticóide e ciclofosfamida em alta dose por via endovenosa (pulsoterapia com metilprednisolona e ciclofosfamida). Nesses casos, frequentemente, o paciente está internado.

Quanto ao uso do micofenolato de mofetila no LES, um estudo que reuniu vários outros estudos (revisão sistemática com metanálise<sup>a</sup>) totalizando 2846 participantes teve o objetivo de comparar diferentes tratamento imunossuppressores usados no LES com acometimento renal do tipo proliferativo difuso comprovado por biópsia, inclusive o micofenolato, avaliando a eficácia e a segurança dessas medicações. O estudo concluiu que o micofenolato é tão efetivo quanto a medicação ciclofosfomida em induzir a remissão da nefrite lúpica, sendo mais seguro e levando a um menor risco de dano irreversível aos ovários. Também foi demonstrado que o micofenolato é mais efetivo do que a azatioprina na terapia de manutenção em prevenir a recidiva da nefrite sem levar a efeitos adversos graves. Entretanto, há algumas limitações nos estudos que avaliaram o micofenolato como curta duração do acompanhamento (6 a 12 meses) e a não inclusão de pacientes com doença renal grave. Assim, recomenda-se que seja usado na terapia de indução para os pacientes que não responderam a ciclofosfamida ou tem contraindicação ao seu uso.

A hidroxiquina é uma medicação bem estabelecida no tratamento do LES. É capaz de melhorar as lesões cutâneas e a artrite leve e fadiga, além de prevenir a reativação do LES e ter efeitos antitrombóticos e de diminuição do colesterol.

---

<sup>a</sup> Esse estudo fornece um alto grau de evidência científica

## 5- RESPOSTAS AOS QUESITOS

**1º quesito: Qual o diagnóstico da paciente?** Não se aplica. As respostas do NATS são avaliações técnicas sobre diagnósticos relatados nos autos. Não fazemos perícia presencial.

**2º quesito: Esclareça o perito quais razões e fundamentos científicos recomendam o tratamento através do fornecimento dos medicamentos MICROFENOLATO DE NOFETILA (500mg, em quantidade de quatro comprimidos por dia) e HIDROXICLOROQUINA (400mg, em quantidade de um comprimido por dia).**

A hidroxicloroquina é uma medicação bem estabelecida no tratamento do LES. Pode tratar a doença cutânea, a artrite e prevenir a reativação da doença. Também tem efeito antitrombótico e de diminuição do colesterol. É recomendado que todo paciente com LES a use, desde que não tenha contraindicação para a mesma.

O micofenolato de mofetila é útil para tratar a nefrite lúpica do tipo proliferativa difusa (classe IV). Em estudo de boa qualidade metodológica (Henderson L, Masson P, Craig JC, Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF, Webster AC. Treatment for lupus nephritis. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12) mostrou ser tão efetivo quanto a medicação ciclofosfomida em induzir a remissão da nefrite lúpica, sendo mais seguro e levando a menor risco de dano irreversível aos ovários. Também foi demonstrado ser mais efetivo do que a azatioprina em prevenir a recidiva da nefrite na terapia de manutenção.

**3º quesito: É imprescindível para o tratamento da doença que acomete a autora o uso dos referidos medicamentos?** Para responder a essa pergunta, é necessário conhecer todo o histórico de tratamento da autora: quais medicações já utilizou, por quanto tempo, se teve efeitos adversos com as mesmas ou se a doença foi refratária a sua utilização.

**4º Quesito: Tais medicamentos são aprovados pela ANVISA?** Sim.

**5º Quesito: Quais outros medicamentos disponíveis no SUS seriam eficazes para o tratamento da doença?** O micofenolato pode ser substituído pela ciclofosfamida ou azatioprina no tratamento de indução e manutenção da nefrite lúpica proliferativa difusa, respectivamente.

**6º quesito: Por quanto tempo a paciente deverá fazer uso de tais medicamentos?** O uso da hidroxicloroquina deve ser feito por tempo indeterminado. Durante o seu uso deve ser realizado exame oftalmológico a cada 6-12 meses, hemograma, pelo menos a cada 3-6 meses. A dosagem de enzimas musculares (fosfocreatinoquinase- CPK e aldolase) está indicada nos casos com suspeita de miopatia. Devem ser suspensa definitivamente caso seja confirmada maculopatia ou miopatia.

O micofenolato deve ser usado na dose máxima de 3g/dia durante seis meses no período de indução do tratamento da nefrite lúpica. Na terapia de manutenção desse problema, que dura cerca de 18 a 24 meses, deve ser usado na dose de 1 a 2g/dia.

**7º quesito: Qual seria a periodicidade para uma reanálise da necessidade do uso de tais medicamentos?**

Se paciente assintomático, sugere-se:

- ✓ Hidroxicloroquina: a cada seis meses;
- ✓ Micofenolato de mofetila na terapia de indução: a cada mês; na terapia manutenção: a cada três meses.

**8º Quesito: Há possibilidade de dispensa de tais medicamentos no futuro?**

O SUS já fornece a medicação hidroxicloroquina. O micofenolato de mofetila não foi incorporado na PORTARIA Nº 100, DE 7 DE FEVEREIRO DE 2013 que aprovou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico sob a seguinte justificativa: " não foi acrescentado neste Protocolo devido à fragilidade das evidências científicas de sua eficácia, bem como à necessidade de estudos maiores e em longo prazo para avaliar melhor seu efeito tardio sobre a função renal, estudar os efeitos adversos (amenorreia e neoplasias) e identificar subgrupos com características específicas capazes de melhor ou pior resposta ao tratamento, e à ausência de indicação para tratamento de glomerulonefrite lúpica no registro do medicamento na Anvisa."

**Outros questionamentos nos autos:**

**1) a ausência da medicação poderá acarretar recorrência da doença ou dos efeitos adversos, complicações, agravamento em geral?**

O LES deve ser tratado continuamente por ser uma doença crônica, usualmente incurável. Há várias medicações disponíveis no SUS para o seu tratamento. A hidroxicloroquina é fornecida pelo SUS e o micofenolato de mofetila pode ser substituído pela ciclofosfamida ou azatioprina (se a paciente não se mostrou refratária ou não tem contraindicações às mesmas).

**2) Tais medicamentos têm menos toxicidade que os tratamentos convencionais?**

A hidroxicloroquina é menos tóxica, do ponto de vista oftalmológico, que a sua semelhante difosfato de cloroquina.

O micofenolato de mofetila apresentou em estudo clínico menos frequência de alopecia e falência ovariana que a ciclofosfamida.

**3) Quais são as vantagens para a saúde do paciente com o uso de tais substâncias no tratamento?**

A hidroxicloroquina é capaz de melhorar as lesões cutâneas e a artrite leve e fadiga, além de prevenir a reativação do LES e ter efeitos antitrombóticos e de diminuição do colesterol.

O micofenolato de mofetila poderá ser útil para o tratamento da GLOMERULONEFRITE PROLIFERATIVA DIFUSA.

**4) Com o tratamento sugerido, existe a finalidade de reduzir a atividade da doença e poupar ministração de corticoide, melhorar o perfil lipídico e redução do risco de trombose?** Sim para o caso da hidroxicloroquina. O micofenolato só está indicado nos casos de GLOMERULONEFRITE PROLIFERATIVA DIFUSA.

**5) Outros medicamentos existentes na rede pública para o Lúpus para o tratamento do Lúpus podem causar sequelas ou efeitos colaterais?**

Todos os medicamentos para o tratamento do LES, inclusive o micofenolato de mofetil e a hidroxicloroquina, podem ter efeitos adversos, inclusive efeitos graves com sequelas.

**6) Os medicamentos sugeridos reduzem o processo inflamatório? Sim**

**7) Existem estudos ou consenso brasileiro indicando os medicamentos para o tratamento do Lúpus?**

Há portaria recente do Ministério da Saúde (PORTARIA Nº 100, DE 7 DE FEVEREIRO DE 2013) que aprovou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico. Disponível no link:

[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0100\\_07\\_02\\_2013.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0100_07_02_2013.html)

Há consenso sobre Lúpus Eritematoso Sistêmico da Sociedade Brasileira de Reumatologia, publicado na Revista Brasileira de Reumatologia em 2008. Disponível no link: <http://www.scielo.br/pdf/rbr/v48n4/v48n4a02.pdf>.

## 6-REFERÊNCIAS

1-<http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM%5B26088-1-0%5D.PDF>

2-[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0100\\_07\\_02\\_2013.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0100_07_02_2013.html)

3- Henderson L, Masson P, Craig JC, Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF, Webster AC. [Treatment for lupus nephritis](#). Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD002922. doi: 10.1002/14651858.CD002922.pub3. Review.

4-: <http://www.scielo.br/pdf/rbr/v48n4/v48n4a02.pdf>.