

28/07/2015

31/2015

ÁCIDO ZOLEDRÔNICO PARA DISPLASIA FIBROSA

SOLICITANTE : Juiz de Direito Juiz de Direito Sérgio Castro da Cunha Peixoto

NÚMERO DO PROCESSO: Autos 9048912.38.2015.813.0024

SOLICITAÇÃO/ CASO CLÍNICO

De: Belo Horizonte - JESP Consumo - 4a.

Secretaria<jconsumo4secretaria@tjmg.jus.br>

Data: 23 de julho de 2015 10:56

Assunto: Solicita notas técnicas sobre o caso

Para: Nats Saude <natssaude@gmail.com>

Bom dia Equipe Nats!

Por ordem do MM. Juiz de Direito Sérgio Castro da Cunha Peixoto, solicito uma nota técnica do caso solicitado no autos 9048912.38.2015.813.0024 que ERIKA BRANDÃO MARCOS FRANCO move em face de UNIMED BELO HORIZONTE - COOPERATIVA DE TRABALHO MEDICO LTDA, conforme documentos anexos. Gentileza confirmar o recebimento deste.

Atenciosamente,

Regina Aparecida Melo Oliveira Pires Escrivã Judicial

4ª Unidade Jurisdicional Cível - Belo Horizonte

Relatório Médico

Trata-se de paciente portadora sintomática da patologia classificada sob CID M85.9, displasia fibrosa óssea poliostótica, desde 11/05/2015, diagnóstico firmado por imunohistoquímica de cirurgia realizada para ressecção de tumor na segunda vértebra torácica. Trata-se de doença relacionada ao remodelamento ósseo, e como outras doenças do gênero, a evidência maior na literatura é de tratamento com bisfosfonatos endovenosos, notadamente ácido Zoledrônico. É uma patologia rara e por isso os estudos disponíveis são de apenas relatos e séries de casos. Várias desses estudos mostraram melhora dos sintomas e das lesões ósseas com o uso do bisfosfonato EV.

No momento a paciente apresenta diversas lesões ósseas, em franca atividade, determinando sintomas de dor importante, inclusive com a necessidade de uso de metadona 10mg TID, gabapentina, amitriptilina. Trata-se de tratamento de primeira linha, em paciente nunca antes tratada para essa doença.

Meu planejamento terapêutico é aplicar doses mensais de Zometa (ácido zoledrônico), inicialmente por 3 meses, e acompanhar evolução clínica e alterações do padrão cintilográfico e toxicidades, e depois então reprogramar o tratamento.

Portanto, solicito liberação de Ácido Zoledrônico na dose de 4mg EV a cada 28 dias, por 3 meses.

09/07/2015

Segundo os documentos anexados, trata-se de paciente do sexo feminino, de 31 anos de idade, com diagnóstico de displasia fibrosa poliostótica manifestada com dores ósseas, sem melhora com o uso de medicações para dor. Médico assistente solicita ZOMETA® (ácido zoledrônico), medicação de uso endovenoso, na dose de 4 mg, a cada 28 dias, durante três meses.

SOBRE A DOENÇA E SEU TRATAMENTO

A displasia fibrosa é uma doença óssea metabólica rara, caracterizada pela proliferação focal de tecido fibroso na medula óssea e alteração na diferenciação da célula óssea que forma o osso, o osteoblasto.^a Isso leva a formação de um osso alterado, frágil, que pode deformar e/ou quebrar. Na maioria dos casos, afeta apenas um osso, mais comumente o crânio ou um osso longo, como da perna e braço. Esse tipo denomina-se monostótico e ocorre usualmente em adolescentes e adultos jovens. O outro tipo, denominado poliostótico, afeta mais de um osso e tipicamente leva a sintomas nas pessoas afetadas antes dos dez anos de idade. Entretanto, há pessoas que não apresentam sintomas da doença. Já, outras podem ter associada anormalidades na produção de hormônios, levando a puberdade precoce, problemas na glândula tireoide e manchas acastanhadas na pele. Denomina-se Síndrome de McCune- Albright a displasia fibrosa acompanhada de anormalidade da produção de hormônios e a manchas na pele. Esses casos são ainda mais raros do que a displasia fibrosa isolada.(1)

A displasia fibrosa está associada a uma mutação genética adquirida, que ocorre após a concepção, nos estágios iniciais do desenvolvimento fetal, o que significa que não foi herdada dos pais e não será transmitida aos filhos.(1)

^a O osso humano está em constante remodelamento. Nesse processo, há duas células que desempenham papéis antagônicos: o osteoblasto, que forma osso, e o osteoclasto, que absorve o osso.

Não há um tratamento curativo para a displasia fibrosa. Quando a doença é assintomática, descoberta de maneira incidental, por exemplo, por meio de um RX feito por outro motivo, o risco de desenvolvimento de deformidade e fratura óssea é baixo, não sendo necessário tratamento, apenas um monitoramento por meio de RXs periódicos. Quando há deformidade, lesão óssea comprimindo um nervo, fratura, diferença entre o comprimento das pernas, pode ser necessária a realização de cirurgia. Em caso de dor, o uso de medicamentos da classe bifosfonatos pode ser utilizado, apesar das evidências científicas para o seu uso serem frágeis.^b (1)

Os bifosfonatos são uma classe de drogas que inibem a reabsorção óssea pela célula osteoclasto, prevenindo a perda de massa óssea. São comumente usados para tratar a osteoporose. No Brasil, os bifosfonatos disponíveis são alendronato, risedronato e ibandronato, que são de uso oral, sendo os dois primeiros fornecidos pelo SUS para o tratamento da osteoporose, e o pamidronato e o ácido zoledrônico, de uso endovenoso.

No caso do tratamento da displasia fibrosa, há estudos de séries de casos, sobretudo, com o pamidronato(2,3)(4,5)(6). Não há nenhum estudo de qualidade adequada comparando a eficácia dos bifosfonatos no tratamento da displasia fibrosa. Há um estudo randomizado controlado comparando o alendronato com o placebo no tratamento da displasia fibrosa em 40 pacientes com o tipo poliostótico da doença (24 adultos e 16 crianças). Esse estudo não mostrou diferença entre o placebo e o alendronato na melhora da dor dos pacientes.(7)

SOBRE O MEDICAMENTO ZOMETA®(8)

- Nome completo: ZOMETA®
- Princípio Ativo: ácido zoledrônico
- Fabricante: Novartis
- Apresentação: Zometa® 4 mg/ 5mL – embalagem contendo 1 frasco-ampola de 5 mL de solução injetável concentrada para infusão. Zometa® 4 mg/5mL + Solução Fisiológica - embalagem contendo 1 frasco-ampola de 5 mL de solução injetável concentrada para infusão + 1 bolsa Mini-Bag Viaflex® Plus de 100 mL com cloreto de sódio a 0,9%. Zometa® 4mg/100 mL - embalagem contendo 1 frasco de 100 mL de solução para infusão “pronta para o uso”

MECANISMO DE AÇÃO: O ácido zoledrônico é um fármaco altamente potente pertencente a classe de medicamentos bisfosfonatos que atuam especificamente no osso. É um dos mais potentes inibidores da reabsorção óssea osteoclástica conhecida até o momento. A ação seletiva dos bisfosfonatos no osso é baseada na sua elevada afinidade por osso

^b Significa que não há estudos clínicos com metodologia adequada para avaliar a eficácia e toxicidade dessa medicação na displasia fibrosa

mineralizado, mas o mecanismo molecular preciso que conduz à inibição da atividade osteoclástica é ainda desconhecido. Nos estudos de longo prazo em animais, o ácido zoledrônico inibe a reabsorção óssea sem afetar adversamente a formação, mineralização ou propriedades mecânicas do osso.

INDICAÇÕES DE BULA:

- Hipercalemia induzida por tumor
- Prevenção de eventos relacionados ao esqueleto (como fraturas patológicas, compressão medular, radioterapia e cirurgia ortopédica ou hipercalemia induzida por tumor) em pacientes com câncer metastático no osso.
- Prevenção da perda óssea decorrente do tratamento antineoplásico a base de hormônios em pacientes com câncer de próstata ou câncer de mama.

SOBRE O MEDICAMENTO ZOMETA® NO TRATAMENTO DA DISPLASIA FIBROSA

Não há nenhum estudo clínico avaliando o Zometa no tratamento da displasia fibrosa. Há apenas poucos relatos de casos (9–12).

AValiação da Solicitação

Trata-se de paciente com doença rara com indicação de tratamento pela presença de sintomatologia dolorosa. Devido a raridade da doença, não há estudos de boa qualidade avaliando o tratamento dessa doença. Recomenda-se, baseando-se em estudos de baixa qualidade de evidencia o uso dos bifosfonatos. Entretanto, o único estudo randomizado controlado, que comparou o bifosfonato oral alendronato com placebo, não mostrou diferença entre os dois em termos de melhora da dor dos pacientes. Não há estudos de boa qualidade avaliando os bifosfonatos venosos: ácido zoledrônico e pamidronato. Entretanto, a experiência é maior com o pamidronato: há mais estudos com essa droga e seguimento mais em longo prazo dos pacientes que a usaram.

CONCLUSÃO

A paciente apresenta doença rara com indicação de tratamento. O tratamento disponível não foi muito bem estudado; têm sido realizado com maior frequência com a medicação pamidronato. O uso do ácido zoledrônico (ZOMETA) é mais recente e bem menos frequente na literatura. Ao contrário do que afirma o médico assistente no seu relatório, a evidência maior na literatura é com o pamidronato, e não com o ácido zoledrônico.

Assim, o NATS considera que as evidências para a utilização do ácido zoledrônico no tratamento da displasia fibrosa são escassas e muito frágeis e não recomenda o uso dessa medicação.

REFERÊNCIAS

1. (Mayo Clinic). Fibrous dysplasia. <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/fibrous-dysplasia/basics/definition/con-20032196>
2. Chapurlat RD. Medical therapy in adults with fibrous dysplasia of bone. *J Bone Miner Res.* 2006;21 Suppl 2:P114–9.
3. Ozdemir Kutbay N, Sarer Yurekli B, Kartal Baykan E, Baydur Sahin S, Saygili F. Characteristics and Treatment Results of 5 Patients with Fibrous Dysplasia and Review of the Literature. *Case Rep Endocrinol* [Internet]. 2015;2015:670809. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26171261>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4480246>
4. Lala R, Matarazzo P, Andreo M, Marzari D, Bellone J, Corrias A, et al. Bisphosphonate treatment of bone fibrous dysplasia in McCune-Albright syndrome. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM.* 2006.
5. Isaia GC, Lala R, Defilippi C, Matarazzo P, Andreo M, Roggia C, et al. Bone turnover in children and adolescents with Mccune-Albright syndrome treated with pamidronate for bone fibrous dysplasia. *Calcif Tissue Int.* 2002;71(2):121–8.
6. Liens D, Delmas PD, Meunier PJ. Long-term effects of intravenous pamidronate in fibrous dysplasia of bone. *Lancet.* 1994;343(8903):953–4.
7. Boyce AM, Kelly MH, Brillante BA, Kushner H, Wientroub S, Riminucci M, et al. A randomized, double blind, placebo-controlled trial of alendronate treatment for fibrous dysplasia of bone. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2014;jc20141371. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25033066>
8. (Portal Novartis). Zometa. <https://portal.novartis.com.br/UPLOAD/ImgConteudos/1811.pdf>
9. Wu D, Ma J, Bao S, Guan H. Continuous effect with long-term safety in zoledronic acid therapy for polyostotic fibrous dysplasia with severe bone destruction. *Rheumatol Int* [Internet]. 2015;35(4):767–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25230905>
10. Muthusamy S, Subhawong T, Conway SA, Temple HT. Locally aggressive fibrous dysplasia mimicking malignancy: a report of four cases and review of the literature. *Clin*

Orthop Relat Res [Internet]. 2015;473(2):742–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25212962>

11. Mrabet D, Rekik S, Sahli H, Ben Amor M, Meddeb N, Sellami S. An extensive hemimelic polyostotic fibrous dysplasia: A case report. *Rheumatol Int.* 2012;32(4):1075–8.
12. Mansoori LS, Catel CP, Rothman MS. Bisphosphonate treatment in polyostotic fibrous dysplasia of the cranium: case report and literature review. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists.* p. 851–4.