

Data: 09/07/2017

NT 32/2017

Número do processo: 9021722.32.2017.813.0024

Juíza de Direito: Claudia Luciene Silva Oliveira

Ré: Unimed Belo Horizonte

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

Zoladex® para proteção ovariana

Sumário

1. Demanda	2
2. Contexto	2
3. Pergunta	2
4. Descrição da tecnologia solicitada	2
5. Revisão da literatura.....	3
6. Discussão	4
7. Recomendação	4

1. Demanda

Fornecer informações a este Juízo acerca do tratamento prescrito para autora.

2. Contexto

Trata-se de paciente do sexo feminino, 25 anos, acometida por lúpus eritematoso sistêmico, evoluindo com insuficiência renal crônica dialítica. Em tratamento da doença renal com ciclofosfamida. Médico assistente indicou a medicação Zoladex® 3,6g objetivando prevenir a insuficiência ovariana, que pode ser causada pela ciclofosfamida. O procedimento foi negado pela operadora do plano de saúde sob a justificativa de não ter cobertura para a situação clínica da paciente e por não haver indicação de bula nessa situação e ausência de evidência científica de benefício.

3. Pergunta

O uso de Zoladex® é eficaz e seguro para prevenir a insuficiência ovariana que pode ser causada pela ciclofosfamida?

P: pacientes adultas, portadoras de lúpus eritematoso sistêmico, em tratamento com ciclofosfamida

I: acetato de goserrelina

C: nenhum tratamento

O: concepção, menopausa precoce, eventos adversos

4. Descrição da tecnologia solicitada

ZOLADEX® (acetato de goserrelina) é um análogo sintético do hormônio de liberação do hormônio luteinizante (LHRH). A administração crônica de ZOLADEX resulta na inibição da secreção de hormônio luteinizante (LH) pela hipófise, o que leva a uma queda nas concentrações séricas de testosterona nos homens e de estradiol nas mulheres. Assim como outros agonistas do LHRH, ZOLADEX® inicialmente pode aumentar, de forma transitória, as concentrações séricas de testosterona no homem e de estradiol nas mulheres.

INDICAÇÃO DE BULAⁱ

ZOLADEX 3,6 mg é indicado para:

- Controle de câncer prostático passível de manipulação hormonal;
- Controle de câncer de mama passível de manipulação hormonal, em mulheres em pré e perimenopausa;

- Controle da endometriose com alívio dos sintomas, inclusive da dor e redução do tamanho e do número das lesões endometriais;
- Controle de leiomioma uterino, com redução do tamanho das lesões, melhora do estado hematológico da paciente e redução dos sintomas, inclusive da dor. É utilizado como adjuvante à cirurgia para facilitar as técnicas operatórias e reduzir a perda sanguínea intraoperatória;
- Agente de diminuição da espessura do endométrio, utilizado antes da ablação endometrial. Devem ser administrados dois depots, com uma diferença de quatro semanas entre um e outro, com cirurgia planejada entre zero e duas semanas após a administração da segunda injeção do depot;
- Fertilização assistida: bloqueio hipofisário na preparação para a superovulação.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Eventos no local da injeção foram reportados com ZOLADEX[®], incluindo dor, hematoma, hemorragia e dano vascular. Os pacientes afetados devem ser monitorados para sinais e sintomas de hemorragia abdominal. Em casos muito raros, erros de administração resultaram em dano vascular e choque hemorrágico, demandando transfusões de sangue e intervenção cirúrgica. Cuidados adicionais devem ser tomados na administração de ZOLADEX em pacientes com baixo IMC (índice de massa corpórea) e/ou que estejam recebendo medicamentos anticoagulantes de longa duração. O uso de agonistas do LHRH pode causar uma redução da densidade mineral óssea. Após a interrupção da terapia com ZOLADEX[®], o tempo para o retorno da menstruação pode ser prolongado em algumas pacientes. O uso de ZOLADEX[®] pode causar um aumento da resistência cervical e deve-se ter cautela ao dilatar a cérvix. A terapia de privação de andrógeno pode prolongar o intervalo QT (eletrocardiograma), embora uma relação causal com ZOLADEX[®] não tenha sido estabelecida. Em pacientes com histórico ou que possuem fatores de risco para o prolongamento QT e pacientes que recebem concomitantemente medicamentos que podem prolongar o intervalo QT, os médicos devem avaliar a razão de risco benefício, incluindo potencial para Torsade de Pointes, antes de iniciar o uso de ZOLADEX[®].

5. Revisão da literatura

O Lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença multissistêmica, autoimune, com um extenso espectro de manifestações clínicas, podendo afetar quase todos os órgãos e tecidos. É uma doença crônica, de gravidade variável com períodos de exacerbação e remissão.¹ O envolvimento renal ocorre em 40 a 70% dos pacientes dos casos, sendo a maior causa de morbidade e de admissões hospitalares. Quando o acometimento renal é caracterizado por uma glomerulonefrite proliferativa difusa, que pode ser presumida por alterações no sedimento urinário e confirmada por biópsia renal, o tratamento usual, na fase de indução, é feito por meio de pulsoterapias mensais com a medicação ciclofosfamida.² Geralmente, são seis pulsos mensais na fase de indução.² A ciclofosfamida é um agente alquilante e é o tratamento usual para acometimento grave de órgãos devido ao LES.² Entretanto, uma das preocupações com o uso da ciclofosfamida por longos períodos é a sua alta incidência de eventos adversos, particularmente, toxicidade ovariana e câncer (especialmente displasia cervical uterina).² A toxicidade ovariana está relacionada com acúmulo da dose de ciclofosfamida e aumenta com a idade; em mulheres com mais de 32 anos, uma média de dose acumulada de 8 g irá resultar em falência ovariana em 50% das mulheres.²

Há poucos dados nos protocolos de como preservar a função ovariana dessas pacientes. Em pesquisa no PubMedⁱⁱ, não foram encontrados ensaios clínicos avaliando o uso do Zoladex[®] na preservação da função ovariana em pacientes com LES. O uso de outro análogo sintético de hormônio envolvendo a via dos hormônios reprodutivos (acetato de leuprolida) foi avaliado em estudo caso-controle inserido em coorte prospectiva de pacientes com LES se submetendo a protocolo de tratamento com ciclofosfamida. Foram incluídas 20 mulheres no grupo do tratamento e 20 mulheres no grupo controle. Foi observado que nas mulheres que receberam o análogo do hormônio, houve menos casos de falência da função ovariana (definida como menstruação normal e/ou concepção após o tratamento): 1 versus 6 (OR 0.09, $P < 0.05$). No grupo de que recebeu o análogo do hormônio, duas pacientes tiveram eventos adversos relacionados ao mesmo, que foram sangramento uterino disfuncional e trombocitopenia grave.³

6. Discussão

Não há estudos avaliando a medicação Zoladex[®] no tratamento da prevenção da falência ovariana em pacientes lúpicas submetidas ao tratamento com ciclofosfamida. Não há indicação de bula nessa situação, portanto, trata-se de tratamento experimental. Estudo de baixa qualidade para avaliação da eficácia de novos tratamentos mostrou que o uso de outro análogo de hormônio com ação semelhante ao Zoladex[®] poderia ser benéfico na prevenção da disfunção da função ovariana. Mas, são necessários estudos de maior qualidade (randomizados controlados, fase III) para comprovar esse benefício. O Zoladex[®] não é isento de eventos adversos, podendo, inclusive, ocasionar eventos graves como choque hemorrágico.

7. Recomendação

Diante da ausência de comprovação de eficácia do Zoladex[®] na indicação de prevenção de falência ovariana em pacientes lúpicas submetidas ao tratamento com ciclofosfamida e dos possíveis riscos associados a sua administração, não se recomenda essa medicação para o caso em tela.

Referências

- 1- Bertsias G et al. Systemic Lupus Erythematosus: Pathogenesis and Clinical Features. In: Bijlsma JWW. EULAR: Textbook on Rheumatic Diseases. BMJ, London, 2012.
- 2- Fischer-Betz R. Systemic Lupus Erythematosus: Treatment. In: Bijlsma JWW. EULAR: Textbook on Rheumatic Diseases. BMJ, London, 2012.
- 3- Somers, E C et al. Use of a gonadotropin-releasing hormone analog for protection against premature ovarian failure during cyclophosphamide therapy in women with severe lupus. ARTHRITIS & RHEUMATISM 2005; 52(9): 2761–2767 DOI 10.1002/art.21263

Anexo 1 – Pirâmide das evidências



Pirâmide da evidência. Fonte: adaptado de Chiappelli et al

ⁱ http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=5171932015&pIdAnexo=2676975

ⁱⁱ ("gonadotropin-releasing hormone"[MeSH Terms] OR ("gonadotropin-releasing"[All Fields] AND "hormone"[All Fields]) OR "gonadotropin-releasing hormone"[All Fields] OR ("gonadotropin"[All Fields] AND "releasing"[All Fields] AND "hormone"[All Fields]) OR "gonadotropin releasing hormone"[All Fields]) AND ("lupus erythematosus, systemic"[MeSH Terms] OR ("lupus"[All Fields] AND "erythematosus"[All Fields] AND "systemic"[All Fields]) OR "systemic lupus erythematosus"[All Fields] OR ("systemic"[All Fields] AND "lupus"[All Fields] AND "erythematosus"[All Fields])) AND "humans"[MeSH Terms] AND (Clinical Trial, Phase III[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp])