

Data: 31/05/2014

NTRR 100/14

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

**Solicitante: Dr Alaor Alves de Melo Júnior
Juiz de Direito da Comarca de Uberlândia/ MG**

Número do processo: 0306425-73.2014.8.13.0702

TEMA: Denosumabe (Prolia®)+ DeSol® + Diacereina + Cilostazol.

Sumário

1. RESUMO EXECUTIVO.....	2
1.1 Recomendação.....	3
2. ANÁLISE DA SOLICITAÇÃO	3
2.1. Contexto.....	3
2.1.1. Quadro clínico da paciente	3
2.1.2. Sobre As Medicações Solicitadas.....	5
2.2. Preço dos medicamentos.....	6
2.3. Disponibilidade no SUS.....	7
2.3.1. Existe diretriz de utilização no SUS?	7
3. RESULTADOS DA REVISÃO DA LITERATURA	8
4. CONCLUSÃO	10

1. RESUMO EXECUTIVO

Sou Juiz de Direito da Comarca de Uberlândia/MG

No processo nº 0306425-73.2014.8.13.0702 a autora A.G.C.

requer tutela antecipada para obrigar o réu, ESTADO DE MINAS GERAIS, seja obrigado a fornecer a ela os medicamentos, conforme receituário médico:

- _PROLIA 60 mg, uma dose sc a cada seis meses;
- _ mais vitamina D em gotas (DeSol 8 gotas ao dia);
- _DIACEREINA 50 mg, uma cps ao dia;
- _CILOSTASOL 50 mg, dois cp ao dia.

Informa a autora que é portadora de síndrome de CREST CID M34.1, doença reumatológica de natureza crônica (calcinose, fenômeno de Raynaud, Esogagia, Esclerodactilia e Teleangectasias) e bem como também osteoporose CID M81.5 pela idade (está com 66 anos) e Lupus Eritematoso Sistêmico.

Assim requero os seguintes esclarecimentos:

- 1)Os medicamentos acima são registrados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA?
- 2)Os medicamentos acima estão contemplados no sistema de Assistência Farmacêutica do Ministério da Saúde?
- 3)Os medicamentos acima tem indicação para que tipo de doença? Qual o princípio ativo?
- 4)Os medicamentos acima podem ser aplicados no tratamento da autora?
- 5)Há outros esclarecimentos a serem feitos?

Solicito a gentileza de enviar resposta, se possível, em 24 horas para análise da liminar.

Atenciosamente.

ALAOR ALVES DE MELO JÚNIOR

Juiz de Direito – Mat.2783-9

Juizado Especial da Comarca de Uberlândia

1.1 RECOMENDAÇÃO

Dentre as medicações solicitadas – vitamina D (**Desol**) tem indicação como adjuvante no tratamento da osteoporose, mas está disponível no SUS. O medicamento **Prolia®** não mostrou benefícios adicionais em relação aos medicamentos disponíveis no SUS para tratamento da osteoporose. Sugerem-se alternativas disponíveis no SUS para o manejo da osteoporose, previstas no Protocolo para tratamento de Osteoporose do Ministério da Saúde.

Não encontramos justificativas clínicas (de acordo com o relatório apresentado) para utilização de **diacereína** ou **cilostazol**.

Sugerem-se alternativas disponíveis no SUS para tratamento da Lupus Eritematoso Sistêmico.

Não encontramos alternativas farmacológicas que tratassem a síndrome CREST, exceto o uso de ranitidina (disponível no SUS) para tratamento da dificuldade de deglutição.

2. ANÁLISE DA SOLICITAÇÃO

2.1. CONTEXTO

2.1.1. QUADRO CLÍNICO DA PACIENTE

Osteoporose

A osteoporose é uma doença sistêmica que se caracteriza por baixa massa óssea e deterioração micro-arquitetural do tecido ósseo. Como consequência, aumenta a fragilidade óssea e a suscetibilidade à fratura. Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), o número de fraturas de quadril devido à osteoporose, em todo o mundo, deve aumentar três vezes, passando de 1,7 milhões, em 1990, para 6,3 milhões, em 2050.

Nenhum tratamento, disponível atualmente para osteoporose, consegue abolir o risco de fraturas.¹

Síndrome CREST

O escleroderma limitado ou Síndrome CREST é um subtipo do escleroderma – condição que literalmente significa “endurecimento da pele”. As alterações da pele associadas com o escleroderma limitado ocorrem tipicamente somente nos braços e pernas e algumas vezes em face e pescoço. Também pode afetar o trato digestivo.

Os problemas relacionados a essa síndrome podem ser mínimos. Algumas vezes, entretanto, a doença pode afetar pulmões e coração, com resultados potencialmente sérios. A doença não tem cura e o tratamento consiste no manejo dos sintomas e prevenção de complicações.

Os sintomas são:

1. Alterações de pele, geralmente em braços e pernas, inclusive dedos, e algumas vezes face e pescoço.
2. Fenômeno de Raynaud – essa condição ocorre quando pequenos vasos sanguíneos dos dedos entram em espasmo em resposta ao frio ou a emoções, bloqueando o fluxo sanguíneo. A pele torna-se pálida e depois azulada e fria.
3. Manchas vermelhas ou linhas na pele (telangectasias) são causadas por dilatação de vasos sanguíneos finos próximos à superfície da pele. Ocorrem principalmente em mãos e face.
4. Placas sob a pele – calcinose. Pode haver depósito de fina camada de cálcio sob a pele principalmente sob os cotovelos, joelhos e dedos.
5. Dificuldades de deglutição. Algumas pessoas com escleroderma limitado podem apresentar alterações no esôfago com consequente dificuldade de deglutição ou proporcionando esofagite de refluxo com azia, e eventualmente ulcerações do esôfago.

Lupus Eritematoso Sistêmico

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) 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.

Comumente ocorre acometimento da pele, diminuição dos glóbulos brancos, vermelhos e plaquetas, inflamação dos rins (nefrite lúpica), dentre outros.

2.1.2.SOBRE AS MEDICAÇÕES SOLICITADAS

NOME COMERCIAL: PROLIA®

Nome químico do medicamento: Denosumabe

Fabricante: GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA

Registro ANVISA: 101070288 Vencimento:10/2016

Apresentação: Solução injetável.O produto é apresentado em 1 seringa preenchida (1,0 mL).

INDICAÇÕES DE BULA

Medicação de uso subcutâneo e uso adulto (maiores de 18 anos), administrada a cada seis meses, indicada para:

- 1- Osteoporose em mulheres na fase pós- menopausa
- 2- Perda óssea em pacientes submetidos a tratamentos de câncer de próstata ou de mama que causam diminuição hormonal.

RISCO DE ANAFILAXIA

Em Janeiro de 2013, a GlaxoSmithKline emitiu uma carta para notificar os profissionais de saúde sobre o risco de reação anafilática com o uso de Prolia®, observada pós-comercialização do produto.

NOME COMERCIAL: DESOL®

Nome químico do medicamento: Vitamina D (colecalfiferol)

Fabricante: Apsen Farmaceutica

Registro na ANVISA: site da ANVISA não disponível (31/05/2014)

INDICAÇÃO DE BULA

Hipoavitaminose D

NOME COMERCIAL: Artrodar®

Nome químico do medicamento: **Diacereína**

Fabricante: TRB Pharma

Registro na ANVISA: 1.0341.0052.002-2

INDICAÇÃO DE BULA

Trata-se de um antiartrítico (antraquinona) para tratamento de artrose. Estimula a produção de componentes da matriz cartilaginosa. Indicado no tratamento sintomático de osteoartrites (artrose e afecções articulares do tipo degenerativo).

NOME COMERCIAL: Medicamento de referência Cebralat®; além desse também Vasogard®, Claudic®, Cilostazol®, Vasativ®.

Nome químico do medicamento: **Cilostazol**

Fabricante: LIBBS Farmacêutica LTDA

Registro na ANVISA: 1.0033.0101

INDICAÇÃO DE BULA

Os usos aprovados pela ANVISA são: doença vascular periférica; redução do sintoma de claudicação intermitente; prevenção da recorrência de acidente vascular cerebral (AVC).

2.2. PREÇO DOS MEDICAMENTOS

DENOSUMABE (**PROLIA®**) seringa preenchida contendo 1ml (equivalente a 60 mg da substância). R\$862,31^a. O tratamento anual com o denosumabe ficaria em R\$ 1724,62.

^a Preço fábrica dos medicamentos, obtido no portal da ANVISA, atualizado em 22/04/2014, disponível em http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/55d99e8041151a71ad7eaf0ea338d2ac/LISTA+CONFORMIDADE_2014-04-22.pdf?MOD=AJPERES, acesso em 16/05/2014

Colicalciferol (**Desol®**). Não foi encontrado o preço na tabela atualizada da CMED.

Diacereina (Artrodar®) 50 mg, cx com 30 comp R\$ 131,70.

Cilostazol (Cerebrat®), 50 mg cx com 30 comp R\$21,99.

2.3. DISPONIBILIDADE NO SUS

DENOSUMABE (PROLIA®) não está disponível

Colicalciferol (Desol®). O Colecalciferol está contemplado na RENAME e disponível na Assistência farmacêutica básica, tanto isoladamente quanto associado ao cálcio.

Diacereina (Artrodar®) não está disponível no RENAME.

Cilostazol (Cerebrat®) Não está disponível no RENAME.

2.3.1. EXISTE DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO NO SUS?

Tratamento da osteoporose

No Brasil, o **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose** do Ministério da Saúde (PCDT) de 2014^b refere os seguintes agentes para o tratamento da osteoporose: bifosfonatos, calcitonina, carbonato de cálcio, **vitamina D**, estrógenos (terapia de reposição hormonal) e raloxifeno. É fundamental a orientação aos pacientes para aderência e manutenção do tratamento e medidas educativas (dieta, exercícios e prevenção de quedas) para assegurar a redução do risco de fraturas.

Os bifosfonatos são potentes inibidores da reabsorção osteoclástica, tendo ação comprovada na redução do risco de fraturas vertebrais. Dentre os medicamentos dessa classe o alendronato, risedronato ou pamidronato têm

b Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 224 – de 26/03/2014. Disponível em <http://www.brasilsus.com.br/normas-mensais/legislacoes/sas/123075-224.html>

sido empregados por muitos anos, em administração oral ou injetável (pamidronato) e são os recomendados no PCDT do Ministério da Saúde.

Há alternativas disponíveis no SUS para o tratamento da osteoporose. O denosumabe (Prolia®) não apresentou benefícios clínicos quando comparado às alternativas disponíveis no SUS.

Além da droga para o tratamento da osteoporose, a suplementação de cálcio e de vitamina D é mandatória.

Tratamento do Lupus Eritematoso Sistêmico (LES)

No SUS há um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do LES^c, aprovado pela portaria número 100, de 7 de fevereiro de 2013. Há várias medicações disponíveis- Cloroquina, Hidroxicloroquina, Betametasona, Dexametasona, Metilprednisolona, Prednisona, Azatioprina, Ciclosporina, Ciclofosfamida, Danazol, Metotrexato, Talidomida.

Nenhuma das medicações solicitadas tem indicação para tratamento do Lupus.

Tratamento da Síndrome CREST

Trata-se de doença rara. Não existe protocolo que contemple o tratamento dessa doença. A literatura disponível é pobre, consistindo apenas de relatos de casos.

Nenhuma das medicações solicitadas tem indicação para tratamento da síndrome CREST.

3. RESULTADOS DA REVISÃO DA LITERATURA

Denosumabe (Prolia®)

^c Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 100 de 7 de fevereiro de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Lupus Eritematoso Sistêmico. Disponível em bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0100_07_02_2013.html

Há apenas um estudo randomizado controlado^d, financiado pelo fabricante do produto, que avaliou a eficácia do denosumabe em mulheres na pós-menopausa e que teve como desfecho a prevenção de fraturas. Esse estudo incluiu 7868, mulheres entre 60 e 90 anos (média 72,3) com osteoporose vista à densitometria. Essas foram divididas aleatoriamente em dois grupos; um recebeu denosumabe 60 mg por via subcutânea (3933) e outro placebo (3935) a cada seis meses durante 36 meses. Esse estudo foi eticamente questionável; já que comparou o denosumabe com o placebo (nenhum tratamento), apesar de haver tratamentos sabidamente efetivos para a osteoporose. O efeito na prevenção de fraturas foi modesto: para 100 mulheres tratadas com o denosumabe por três anos seriam prevenidas 1,9 fraturas vertebrais e 0,5 fraturas de quadril. O denosumabe pode acarretar o risco de reações autoimunes e pode levar a imunossupressão aumentando o risco de câncer e infecção.

Não foi encontrado qualquer estudo comparando diretamente o denosumabe com outra medicação para o tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa avaliando a prevenção de fraturas.

Uma comparação indireta^e entre o denosumabe e o alendronato^f mostrou que, apesar de aumentar a densidade mineral óssea (massa óssea), o denosumabe não difere do alendronato quanto ao risco de fraturas, em um ano de seguimento.

Tratamento da Síndrome Crest

Não há, no momento, qualquer tratamento farmacológico que elimine a calcinose. Para o tratamento do fenômeno de Raynaud, alguns artigos

d Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR et al. FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009; 361(8):756-65.

^e São comparados estudos de drogas testadas com placebo através de cálculos estatísticos. Por ex, estudos que compararam o denosumabe com o placebo e estudos que compararam o alendronato com o placebo.

f Lin T, Wang C, Cai XZ, Zhao X, Shi MM, Ying ZM et al. Comparison of clinical efficacy and safety between denosumab and alendronate in postmenopausal women with osteoporosis: a meta-analysis. *Int J Clin Pract.* 2012 Apr;66(4):399-408.

sugerem que o uso de bloqueadores de canais de cálcio podem ser benéficos, mas as evidências são muito frágeis. Para a dificuldade de deglutição, a administração de bloqueadores de H2 (ranitidina, por exemplo) pode ajudar. Para telangectasia e esclerodactilia, nenhum tratamento medicamentoso mostrou benefícios consistentes.⁹

Nenhuma das medicações solicitadas tem indicação para tratamento da síndrome CREST.

Tratamento do Lupus Eritematoso Sistêmico (LES)

Nenhuma das medicações solicitadas tem indicação para tratamento do Lupus.

4. CONCLUSÃO

Dentre as medicações solicitadas – vitamina D (**Desol**) tem indicação como coadjuvante no tratamento da osteoporose, mas está disponível no SUS. O medicamento **Prolia®** não mostrou benefícios adicionais em relação aos medicamentos disponíveis no SUS para tratamento da osteoporose. Sugerem-se alternativas disponíveis no SUS para o manejo da osteoporose, previstas no Protocolo para tratamento de Osteoporose do Ministério da Saúde.

Não encontramos justificativas clínicas (de acordo com o relatório apresentado) para utilização de **diacereína** ou **cilostazol**.

Sugerem-se alternativas disponíveis no SUS para tratamento da Lupus Eritematoso Sistêmico.

Não encontramos alternativas farmacológicas que tratassem a síndrome CREST, exceto o uso de ranitidina (disponível no SUS) para tratamento da dificuldade de deglutição.

⁹ Yoon JC, Raugi GJ et al. CREST Syndrome treatment and management. emedicine.medscape.com/artical/1064663-treatment.