



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiza de Direito Dra. Patrícia Bitencourt Moreira
PROCESSO Nº.: 0003381972019
SECRETARIA: Juizado Especial
COMARCA: Manhuaçu

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: J. C. B.

IDADE: 46 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento Micofenolato de Mofetila

DOENÇA(S) INFORMADA(S): M 34 e M 33.2

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Esclerose Sistêmica e Miopatia Inflamatória

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRM 62.091

NOTA TÉCNICA: NT 2019.0001210

II – PERGUNTAS DO JUÍZO: Solicito informação acerca da evidência científica quanto ao uso do medicamento abaixo listado, para tratamento da doença que acomete a parte autora. Ademais, solicito informação igualmente acerca da existência de outros medicamentos, padronizados pelo SUS, para tratamento da mesma doença.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Dados do caso conforme relatórios médicos dados de 14/01/2019 e trata-se de JCB, 46 anos, com diagnóstico de **esclerose sistêmica desde 2003**, em acompanhamento reumatológico, **histórico de pneumopatia intersticial, esclerodactilia, FAN e aniselato + a despeito do uso de hidroxicloroquina e metotrexate**. Há e anos com **miopatia inflamatória**, que culminou em **fraqueza muscular proximal, impossibilidade de deambular, uso de cadeiras de rodas**. Apresenta **CPK e desidrogenase láctica alteradas em uso de**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

azatioprina sem melhora do caso. Tem indicação de urgência, em caráter contínuo e insubstituível, por tempo indeterminado do uso de micofenolato de mofetila 2g/dia, para melhor controle da doença.

A **esclerose sistêmica também chamada de esclerose múltipla ou esclerodermia (ES) é uma doença autoimune crônica difusa do tecido conjuntivo, caracterizada presença de auto anticorpos que incorre com autoimunidade acometendo a pele e órgãos internos, graus variáveis de fibrose e vasculopatia generalizada de pequenos vasos.** Acomete 20 pessoas a cada milhão da população geral, sendo 4 vezes mais frequentes nas mulheres que nos homens geralmente surgindo entre 25 e 50 anos de idade. Tem **etiologia complexa que parece resultar da combinação de diferentes factores, genéticos e ambientais.** Sua **expressão fenotípica é heterogênea** e deriva, principalmente do acometimento de **vários órgãos, com destaque para pele, pulmão, coração, rins e trato gastrointestinal.** O **prognóstico é determinado pelo acometimento visceral predominante, com morbimortalidade elevada e risco de óbito 3,5 a 7 vezes maior do que o verificado na população em geral.**

A vasculopatia deriva da redução do calibre das pequenas e médias artérias devido à deposição anormal de camadas de colágeno nas paredes vasculares resultando em cicatrização e redução do fluxo de sangue para os tecidos. Do mesmo modo, o relaxamento dos vasos fica comprometido, que ficam, mais expostos a episódios de vasoespasmo resultando no fenômeno de Raynaud, lesões teciduais, úlceras digitais e hipertensão arterial pulmonar.

A fibrose é causada, principalmente, pela produção de colágeno a partir dos fibroblastos activados por moléculas produzidas pelas células T e pelos níveis baixos de oxigênio ou radicais de oxigênio produzidos nas crises de espasmos vasculares durante o Fenómeno de Raynaud. Tal reação predomina



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

na pele e pulmões, causando espessamento cutâneo na pele com esclerodactilia e pneumopatia intersticial pulmonar progressiva irreversível.

Na ES os pacientes apresentam grande quantidade de células T (imunes) que podem causar lesão de modo dirigido as próprias proteínas e tecidos do organismo. Estas células T quando ativadas, libertam moléculas que ativam outras células inflamatórias, provocando reacção inflamatória continua, sendo desconhecido a causa que faz disparar estes acontecimentos inflamatórios.

A doença é **classificada em sistêmica e limitada, conforme a extensão do acometimento cutâneo**, e dividida nos seguintes subtipos:

- ES forma cutânea difusa: presente em 20% dos casos. Apresenta classicamente espessamento cutâneo proximal aos cotovelos e joelhos, principalmente do tronco e extremidades proximais. Esta associada a presença do anticorpo antitopoisomerase I (anti-Scl-70). Tem uma evolução mais agressiva, secundária ao acometimento precoce de órgãos internos com destaque do pulmão, onde ocorre a doença pulmonar intersticial fibrosante, principal causa de mortalidade da ES.
- ES forma cutânea limitada: ocorre em 80% dos casos. Caracterizada por espessamento cutâneo distal aos cotovelos e joelhos, principalmente de face e mãos. O achado do e presença do anticorpo anticentrômero está presente. É associada a uma evolução mais lenta e melhor prognóstico. Clinicamente determina hipertensão arterial pulmonar e as manifestações anteriormente denominadas CREST (acrônimo para calcinose, fenômeno de Raynaud – FRy, doença esofágica, esclerodactilia e telangiectasias).
- ES sine escleroderma: caracterizada por acometimento visceral exclusivo, sem evidência de acometimento cutâneo.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

Assim a vasta variabilidade clínica da doença ocorre conforme o subtipo da ES, entretanto, classicamente sua primeira manifestação clínica é o chamado fenômeno de Raynaud, que ocorre em cerca de 95% dos pacientes. Esse fenômeno constitui-se em alterações da coloração dos dedos quando expostos ao frio ou ao stress, tornando-se pálidos ou azulados quando exposto a baixas temperaturas, ou avermelhados se aquecidos. Acomete preferencialmente as mãos e os pés, mas pode também afetar as orelhas, língua e nariz. Associadas as alterações cutâneas também se observa, o acometimento pulmonar com fibrose ou hipertensão pulmonar; as alterações gastrointestinais com doença do refluxo gastroesofágico, dismotilidade, síndrome de má absorção; assim como alterações renais e cardíacas.

O diagnóstico se baseia nos achados clínicos e laboratoriais e se antecipado possibilitam a abordagem da doença em sua fase inicial. Os grupos European League Against Rheumatism (EULAR) e EULAR Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) em 2013 formularam critérios considerados mais sensíveis e específicos que permitem o diagnóstico da doença e a necessidade de abordagem por especialista. Os critérios baseiam-se em score de pelo menos 9 em 19 pontos da pontuação total, conforme a presença de:

Espessamento cutâneo proximal às articulações metacarpofalangeanas (9 pts - critério suficiente); espessamento cutâneo dos dedos: puffy fingers (2 pts) ou esclerodactilia (4 pts); Lesões nas pontas dos dedos: úlceras digitais (2 pts) ou pitting scar (3 pts); Telangiectasia (2 pts); Capilaroscopia anormal (2 pts); Hipertensão arterial pulmonar ou doença intersticial pulmonar (2 pts); Fenômeno de Raynaud - FRy (3 pts); Autoanticorpos associados à ES (3 pts): anticentrômero ou antitopoisomerase I ou anti-RNA polimerase III.

Ainda não existe cura para a ES e seu tratamento é sintomático e suportivo, baseado em estratégias órgão-específicas, já que cada



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

manifestação clínica pode precisar de uma medicação diferente e específica. Assim, **o tratamento varia de paciente para paciente**, uma vez que depende das características do quadro clínico, do acometimento visceral predominante e da presença de doença ativa e reversível (inflamação ou vasoconstrição) ou de dano irreversível (fibrose ou necrose isquêmica). Como a doença tem baixa prevalência e há uma grande variabilidade do curso e expressão clínica da doença, **o tratamento deve ser individualizado e orientado por equipa médica com experiência na doença**, existindo dificuldades de se estabelecer a condução de ensaios clínicos randomizados bem delineados que culminem em conduta terapêutica padronizada específica.

No Sistema Único de Saúde (SUS) o tratamento da ES é preconizado conforme a Portaria Conjunta no 09, de 28 de Agosto de 2017 que publicou o **Protocolo Clínico e Diretrizes terapêuticas da Esclerose Sistêmica (PCDT ES)**, em conformidade com os consensos clássicos da literatura. Este protocolo preconiza e disponibiliza o uso das seguintes drogas: **Metotrexato, Ciclofosfamida, Azatioprina, Sildenafil, Captopril, Nifedipino, Besilato de anlodipino, Metoclopramida, Omeprazol, Prednisona, que são empregados conforme o manejo desejado. Inexiste uma duração de tratamento pré-determinada**, mas é preciso um acompanhamento periódico, tri ou semestre do paciente, por Reumatologista, afim de detectar manifestações precoces da doença em órgãos-alvo, ou efeitos adversos do medicamentos. Os pacientes com ES devem ser tratados de acordo com as suas necessidades individuais e condições física, psicológica e social. No tratamento dos sintomas específicos ou quando existem órgãos já atingidos, o médico avaliará as prioridades dos tratamentos e as suas indicações podendo mudar o tratamento de acordo com a evolução da doença. Os tratamentos usuais são:

- Fenômeno de Raynaud: o tratamento inclui cuidados gerais para se evitar exposição ao frio, estresse emocional, tabagismo, cafeína, descongestionantes



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

simpaticomiméticos e betabloqueadores. Os bloqueadores do canal de cálcio são a primeira linha no tratamento do FRy com destaque para anlodipina, pois podem reduzir a frequência e a gravidade dos ataques isquêmicos. Nos casos graves ou com úlceras digitais pode ser necessária medicação venosa. A sildenafil está indicada para o tratamento do FRy e de fenômenos isquêmicos graves de extremidades na ausência de resposta ao tratamento com bloqueadores dos canais de cálcio. Seu uso em pacientes com fenômeno de Raynaud na ES limitada reduz a frequência dos ataques isquêmicos.

- Espessamento cutâneo: o metotrexato é a droga de escolha. **A ciclofosfamida pode ser utilizado em casos graves. O micofenolato de mofetil embora citado nas recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) como opção de segunda linha, não é recomendado no PCDT pois não tem esta indicação em sua bula.** Com relação aos imunobiológicos, a utilização de rituximabe também tem sido indicado como opção terapêutica, entretanto como inexistem estudos maiores multicêntricos e bem delineados para definir melhor seu papel na ES, mesmo que pareça ser uma opção válida de tratamento, especialmente em pacientes que não toleram ou não responderam a outras medicações, o PCDT da ES não recomenda seu uso. A D-penicilamina além de sua elevada toxicidade, tem seu uso considerado inefetivo, não havendo indicação para sua utilização nas recomendações atuais.

- Fibrose pulmonar: O tratamento sintomático, incluindo oxigenoterapia, reabilitação e tratamento da doença do refluxo gastroesofágico, é também muito importante. O uso de corticóides e imunossuppressores é o tratamento medicamentoso convencional, sendo a ciclofosfamida considerada a primeira linha terapêutica principalmente na terapia de indução. O uso de corticóides deve ser reservado para situações de acometimento visceral grave, na menor dose necessária e pelo menor tempo possível, considerando os os riscos e benefícios e particularidades de cada caso. **A Azatioprina tem também sido**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

usada e sua resposta é mais efetiva e promissora como droga de manutenção. Atualmente, diversos autores e guidelines incluindo o da SBR recomendam o uso do micofenolato de mofetil como opção no tratamento, tanto na indução quanto na manutenção, na fibrose pulmonar da ES, entretanto, a droga não possui essa indicação em bula aprovada pela ANVISA e seu uso não é recomendado pelo PCDT da ES. Com relação aos imunobiológicos, a utilização de rituximabe também tem sido indicado como opção terapêutica, entretanto como inexistem estudos maiores multicêntricos e bem delineados para definir melhor seu papel na ES, mesmo que pareça ser uma opção válida de tratamento, especialmente em pacientes que não toleram ou não responderam a outras medicações, o PCDT da ES não recomenda seu uso na ES.

- Hipertensão pulmonar ocorre em 9% dos casos de ES podendo ser secundária a fibrose pulmonar, ou seja pré capilar ou a a cardiopatia esquerda, pós capilar. O tratamento varia conforme sua causa, mas geralmente se faz com agentes vasodilatadores convencionais como bloqueadores dos canais de cálcio e outras drogas. O uso de vasodilatadores como os prostanoídes (epoprostenol, iloprostá), os antagonistas dos receptores da endotelina (bosentana e ambrisentan) também são recomendados em guidelines entretanto não são recomendados para uso no PCDT ES.

Doença renal – nestes casos, quase sempre há hipertensão arterial, que é preciso controlar. Para melhor proteção dos rins, as terapêuticas com corticóides em doses altas ou com alguns imunossuppressores agressivos para os rins, devem ser evitadas. Os pacientes com crises renais hipertensivas devem ser tratados com inibidor da ECA em altas doses; diálise e transplante renal são reservados para os casos que não recuperam a função renal precocemente. Na presença de calcinose a cirurgia deve ser considerada uma opção após várias



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

falhas terapêuticas e quando a calcificação é bem delimitada. A litotripsia por ondas de choque extracorpórea (LECO) pode ser efetiva e com baixa morbidade em pacientes com síndrome CREST e calcinose ulcerada, reduzindo o número de calcificações e o tamanho das ulcerações.

- Alterações do trato gastrointestinal: Bloqueadores da bomba de prótons, como o omeprazol, são empregados na prevenção de complicações da doença do refluxo gastroesofágico, pró-cinéticos, como a metoclopramida, podem melhorar sintomas relacionados aos distúrbios de motilidade gastrointestinais por exemplo excesso de gases e alterações do hábito intestinal, já a síndrome de má absorção, que cursa com diarreias, determinadas pelo super crescimento bacteriano, pode ser tratada com cursos de antibioticoterapia em rodízio.

- Doença cardíaca: nos casos mais graves de arritmias, pode ser necessário o implante de marca passo. Na maioria dos pacientes o uso de medicamentos convencionais como anti-arrítmicos, nifedipina, captopril, amiodarona, carvedilol e o IECA (inibidor do enzima de conversão da angiotensina) são drogas utilizadas com resposta satisfatória.

- Manifestações musculares e articulares com dor inflamação: a medicação habitual são os corticóides ou, nos casos mais graves, os imunossupressores como o metotrexato ou ciclofosfamida.

Micofenolato de mofetila (**MMF**) é um **imunossupressor indicado em bula ANVISA e no SUS na profilaxia da rejeição de órgãos e no tratamento da rejeição refratária**, em pacientes que recebem **transplante renal, transplante cardíaco ou transplante de fígado**. Assim esse medicamento **está incluído na** lista de Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (**RENAME**) na forma de apresentação de comprimidos de micofenolato de mofetila 500mg e micofenolato de sódio 180mg e 360mg de sódio **por meio** do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (**CEAF**). **Na literatura existem**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

alguns estudos abertos e observacionais avaliando o uso do MMF. Estudos pequenos e abertos mostraram significativa melhora cutânea em pacientes com ES forma cutânea difusa. Recente ECR para avaliação de MMF no tratamento da doença pulmonar intersticial, em comparação ao tratamento com CCF, demonstrou uma melhora no escore cutâneo, sem diferença significativa entre os grupos. Atualmente, alguns guidelines recomendam que o MMF seja considerado como segunda linha de tratamento para as manifestações cutâneas da ES. Porém as evidências encontradas no estudo ainda são insuficientes para determinar os efeitos do MMF como uma terapia adicional em participantes nas doenças autoimunes de remissão ativa remitente de início recente e a ES. Seu uso também não é recomendado neste Protocolo, uma vez que até o momento MMF não possui essa indicação em bula aprovada pela ANVISA

Conclusão: O caso em tela, cita paciente jovem com diagnóstico de ES há 16 anos, com pneumopatia intersticial, esclerodactilia e doença ativa. Uso de hidroxiclороquina, metotrexate e azatioprina sem melhora. Com miopatia inflamatória, fraqueza muscular proximal, impossibilidade de deambular e uso de cadeiras de rodas. Tem indicação de urgência, em carácter contínuo e insubstituível, por tempo indeterminado do MMF 2g/dia.

Ainda não existe cura para a ES e seu tratamento é sintomático e suportivo, baseado em estratégias órgão-específicas, já que cada manifestação clínica pode precisar de uma medicação diferente e específica. O tratamento depende das características do quadro clínico, do acometimento visceral predominante e da presença de doença ativa e reversível (inflamação ou vasoconstrição) ou de dano irreversível (fibrose ou necrose isquêmica). O PCDT ES preconiza e disponibiliza o uso das seguintes drogas: Metotrexato, Ciclofosfamida, Azatioprina, Sildenafil, Captopril, Nifedipino, Besilato de anlodipino, Metoclopramida, Omeprazol,



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

Prednisona, que são empregados conforme o manejo desejado. Inexiste uma duração de tratamento pré-determinada.

O MMF é um imunossupressor indicado pela ANVISA na profilaxia da rejeição de órgãos e no tratamento da rejeição refratária do transplante de fígado, coração e rins, e com essa finalidade disponibilizado pelo CEAFF SUS. Não existe previsão em bula do seu uso na ES e nem no PCTD da ES.

Na literatura existem alguns estudos abertos e observacionais avaliando o uso do MMF. Estudos pequenos e abertos mostraram significativa melhora cutânea em pacientes com ES forma cutânea difusa. Recente ECR para avaliação de MMF no tratamento da doença pulmonar intersticial, em comparação ao tratamento com CCF, demonstrou uma melhora no escore cutâneo, sem diferença significativa entre os grupos. **Atualmente, alguns guidelines recomendam que o MMF seja considerado como segunda linha de tratamento para as manifestações cutâneas da ES.** Porém as evidências encontradas no estudo ainda são insuficientes para determinar os efeitos do MMF como uma terapia adicional em participantes nas doenças autoimunes de remissão ativa remitente de início recente e a ES. Seu uso também não é recomendado neste Protocolo, uma vez que até o momento MMF não possui essa indicação em bula aprovada pela ANVISA.

IV – REFERÊNCIAS:

- 1) Sampaio PDB; Zimmermann AF, Müller CS, Borges CTL, Freire EAM, Maretti GB, João Neto FM, Salgado MCF, Sauma MFLC, Azevedo MNL, Fontenelle S, Kayser C. Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology Recommendations for the management and treatment of systemic sclerosis. **Rev Bias Rematol** 2013;53(3):258–75. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbr/v53n3/v53n3a04.pdf>.
- 2) Yousheng Xiao, Jianyi Huang, Hongye Luo, Jin Wang. Mycophenolate mofetil for relapsing-remitting multiple sclerosis. **Cochrane Database of Systematic**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

Reviews. 2014, Issue 2. Art. No.: CD010242. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010242.pub2/epdf/full>.

3) Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Conjunta nº 09, de 28 de Agosto de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Sistêmica. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT-Esclerose-Sistemica.05-09-2017.pdf>.

4) Papadaxis MA & Mcphee SJ. **Currents Medical Diagnosis & Treatment.** 26. ed. New York: Lange Medical Publications, 2017.

5) Anvisa Ministério da Saúde Bula do Micofenolato de mofetila. 17p. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTranSacacao=11666392016&pIdAnexo=3045803.

V – DATA:

24/10/2019 NATJUS – TJMG