

## NOTA TÉCNICA

### IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

**CÂMARA/VARA:** 1ª Unidade Jurisdicional da Fazenda Pública

**COMARCA:** Belo Horizonte

### I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2024.0005323

**IDADE:** 53 anos

**Sexo:** Feminino

**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** CID 10: M35.2

**PEDIDO DA AÇÃO:** Medicamento Micofenolato de Mofetila 500mg

**FINALIDADE / INDICAÇÃO:**

**REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRMMG 78.236

### II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

A Recomendação nº. 46 do CNJ , de 28 de novembro de 2023, resolveu, em seu art. 2º que “A fim de aferir qual o ente competente sobre o item pleiteado, a existência de evidência científica e de substitutivos terapêuticos incorporados ao Sistema Único de Saúde (SUS) e outras informações necessárias, recomenda-se a oitiva do Núcleo de Apoio Técnico do Poder Judiciário (NatJus), bem como do ente público demandado”. Neste sentido, o medicamento Micofenolato de Mofetila 500mg está listado na RENAME 2022, mas não para a doença da parte autora (off label), de modo que não é possível precisar a quem cabe a responsabilidade de fornecimento. Por tal motivo, antes de conceder a tutela pretendida, entendo por bem fazer a oitiva do NATJUS

### III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada, datada de 12/12/2023 trata-se de **paciente com 53 anos, acompanhada por reumatologista da Saúde Suplementar Unimed BH, com diagnóstico doença de Behçet há 10 anos.** Apresenta **úlceras orais e genitais recorrentes, uveíte posterior no passado. Teste de patogenia positivo. Em uso de colchicina, azatioprina e prednisona evoluiu em 11/23 com atividade neurológica periférica, paralisia facial esquerda, sem doença parenquimatosa a ressonância e**

neuroeixo, hiperproteínoorraquia leve no liquor. Recebeu **pulsoterapia com metilprednisona**, com melhora neurológica, sem recorrência da uveíte. Diante da **falha no controle da doença com pulsoterapia de metilprednisolona endovenosa e prednisona oral, azatioprina, metotrexato, colchicina, iniciado micofenolato via doação**, na dose de indução 1.500mg de 12/12 horas, com excelente resposta em 3 meses apresentando remissão. **Necessita manter o micofenolato de mofetila 500mg** na quantidade de **180** (cento e oitenta) **comprimidos/mês, contínuo até a suspensão do tratamento, a ser associado a corticoterapia como poupador**. Teve **negativa da medicação** em março/2024, **pelas Secretarias de Saúde Municipal de Belo Horizonte e do Estado de Minas Gerais sob alegação que o medicamento pleiteado não se encontra contemplado na lista de medicamentos disponibilizados pela municipalidade, nem no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica do Ministério da Saúde para o tratamento da doença em questão**.

A **doença de Behçet (DB)** é uma **doença inflamatória crônica, multissistêmica**, descrita 450 a.C. na Grécia Antiga e identificada pelo dermatologista turco Hulusi Behçet. Classicamente é descrita pela tríade de lesões orais, úlceras genitais e uveíte, mas **pode afetar** olhos; pele; pulmões; mucosas; articulações; trato gastrointestinal; **sistema nervoso central (SNC)** e sistema vascular, principalmente veias. Ocorre em todo mundo, mas curiosamente, é mais prevalente ao longo da antiga Rota da Seda, incluindo países do extremo Oriente, Oriente Médio e da bacia do Mediterrâneo. **Acomete adultos jovens principalmente entre 18-40 anos** de idade, sendo comum na infância e adolescência quando é considerada doença de Behçet infanto-juvenil. Sua **etiopatogenia é desconhecida** e o diagnóstico obedece a **critérios bem estabelecidos pelo International Study Group of Behçet Disease**, a saber:

- na presença do **pré-requisito de aftas orais recorrentes pelo menos 3 vezes ao ano** acompanhados de dois dos seguintes sintomas:

- **úlceras genitais** com lesão ativa ou escarificada;
- **lesões de pele como eritema nodoso, foliculite e ulcerações;**
- **uveíte anterior e/ou posterior ou vasculite de retina;**
- **reação de patergia** (hiperreatividade cutânea à estímulos mecânicos inespecíficos).

**A manifestação neurológica da doença com acometimento do SNC, denominada de neuro Behçet (DNB), é considerada a forma mais grave da doença. Embora a DNB seja relativamente incomum, os neurologistas precisam considerá-la no diagnóstico diferencial de distúrbios inflamatórios, infecciosos ou desmielinizantes do SNC. Normalmente se manifesta 2 a 6 meses após o início dos sintomas e é incomum na infância e adolescência. Seu diagnóstico é estabelecido quando na presença dos critérios de DB associam-se sinais neurológicos objetivos de uma síndrome neurológica secundária a DB reforçada por alterações ao exame clínico e/ou de imagem. A alteração patológica central é constituída por um processo vasculítico, nem sempre demonstrável SNC, com meningoencefalite neutrofílica ou linfocítica crônica e múltiplos focos necróticos, principalmente em tronco encefálico e núcleos da base. As complicações vasculares podem ocorrer por atividade pró-coagulante anormal, com um papel primário ou secundário à ativação pela célula endotelial. Na DNB o SNC é o local mais acometido habitualmente, existindo dois subtipos principais de NBD: parênquimatoso, processo meningo-encefalítico inflamatório e não-parenquimatoso, que ocorre secundariamente ao envolvimento vascular. Estes diferem pelas características clínicas, laboratoriais, neuro-radiológicas, patológicas e prognósticas. A DNB parenquimatosa geralmente apresenta início subagudo da síndrome do tronco encefálico, com ou sem outras características, hemisférica cerebral ou síndrome da medula espinhal, e a fraqueza piramidal, dores de cabeça, alterações comportamentais, alterações esfínterianas e oftalmoplegia. Nas alterações de comportamento destacam-se: prejuízo da memória e alterações da**

**personalidade** (apatia, desinibição), **podendo ocorrer dificuldade para realizar tarefas ligadas ao lobo frontal, déficit de atenção e, mais raramente, de cognição.** A forma não parenquimatosa comumente se apresenta com cefaleia e características visuais secundárias à hipertensão intracraniana, geralmente devido à trombose venosa cerebral. Também pode apresentar-se como um acidente vascular cerebral agudo relacionado a trombose arterial, dissecação ou aneurisma, embora isso seja incomum. A parenquimatosa geralmente segue um padrão de remissão recidivante ou curso progressivo primário/secundário e a não parenquimatosa pode ser monofásica, mas pode recorrer. Apresentação mista parenquimatosa e não parenquimatosa pode ocorrer. **Não há um marcador sorológico para DB e, por isso, é chamada de doença soro-negativo.** Os exames complementares servem para afastar outras causas reumatológicas, infecciosas, outras patologias de envolvimento ocular e neurológico que possam simular o quadro. **A ressonância magnética contrastada pode mostrar anormalidades do SNC** como aumento do sinal em tronco encefálico, diencéfalo e hemisférios cerebrais principalmente na forma parenquimatosa aguda/subaguda e na trombose de veia. **O exame de líquido pode mostrar pleiocitose e elevação de proteínas na forma parenquimatosa** e aumento da pressão liquórica na não parenquimatosa. **O teste da patergia é simples e tem um papel bem estabelecido no diagnóstico da DB, pois um resultado positivo, na presença de sintomas de DB, contribui significativamente para o diagnóstico.** Outros exames não tem papel bem estabelecido na DNB como testes neurofisiológicos e do HLA-B51, PCR, VHS, e biópsia neural.

**O tratamento é feito, basicamente, com imunossupressores e corticosteróides, entretanto, não há evidências de nível I sobre as opções de tratamento do DNB. As recomendações de abordagem baseiam-se principalmente em dados observacionais.** Na forma parenquimatosa a maioria dos neurologistas com experiência no manejo da DNB trata uma recidiva ou apresentação aguda com infusões diárias de

**metil prednisolona, seguidas por um curso de corticosteróides orais** em paralelo ao tratamento dado para outras recidivas neuroinflamatórias do SNC. Estudos retrospectivos mostraram que dois terços dos pacientes com lesões no tronco encefálico ou lesões cerebrais apresentam boa recuperação em resposta aos ciclos de esteróides, mas o outro terço tem recidiva de recaídas ou curso progressivo. **Terapia modificadora da doença (TMD), representada pelos anti-metabólicos, deve ser considerada após recidiva significativa no parênquima**, dependendo da gravidade, **má resposta a esteróides, recaídas neurológicas prévias, evolução da doença** e outras características sistêmicas associadas à DB. A decisão do **momento do início das TMD nem sempre é simples**. O raciocínio é **ajudar no controle do processo inflamatório, prevenir ou reduzir a frequência de novas recidivas neurológicas, reduzir a exposição a esteróides e possivelmente controlar as outras características sistêmicas dessa doença multissistêmica**. Por causa de seu perfil de efeitos colaterais relativamente previsível e baixo, **a azatioprina é comumente usada como a primeira droga de escolha nas TMD**, em muitos centros para as manifestações graves de DB, incluindo NBD. Existem outras publicações relatando sucesso com **TMD alternativos para NBD, incluindo micofenolato mofetil, metotrexato, clorambucil e ciclofosfamida**. A **ciclosporina, eficaz no tratamento da DB ocular, é associada a maior risco de desenvolvimento de DCN** não sendo indicada nesta manifestação. **Os agentes anti TNF têm sido usados e o infliximabe foi relatado como eficaz no tratamento da DNB, com obtenção de resultados favoráveis e benefícios contínuos em estudos de acompanhamento em períodos de 1 e 4 anos**, sendo a experiência com seu uso maior do que a com etanercepte, tocilizumabe e interferon alfa. **O adalimumabe tem sido relatado como uma alternativa eficaz ao infliximabe**.

**O prognóstico é ruim quando há envolvimento parenquimatoso do SNC, aumento de proteína e/ou de células no LCR, lesão do tronco cerebral ou mielopatia, progressão precoce da doença, curso**

**progressivo primário** (envolvimento lento com piora dos sinais e sintomas neurológicos em meses ou anos, sem ataques precedentes) **ou secundário** (envolvimento lento com piora dos sinais e sintomas neurológicos, após, no mínimo, **um ataque prévio ou progressão step-wise se houver mais de um ataque**), **recaída durante a redução do uso de drogas e recidivas frequentes. Quando uma ou mais características de mau prognóstico são encontradas é importante considerar a antecipação de um TMD.**

O Sistema Único de Saúde (SUS), **considera esta doença no painel de doenças raras e para tal ainda não há Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêutica para sua abordagem. Existe apenas o PCDT de uveíte não infecciosa que aborda o acometimento ocular da DB com uso de corticóides, azatioprina e ciclosporina ou glicocorticoide. Assim pode se inferir a disponibilização de azatioprina para esta doença por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF). Entretanto não há citação no SUS do uso do infliximabe e micofenolato de mofetila em relação a DB.**

O micofenolato de mofetila é um potente inibidor da enzima IMPDH, responsável pela proliferação e diferenciação de linfócitos, uma das principais células envolvidas no processo de rejeição de órgãos em casos de transplantes. Está disponível no SUS, sendo classificado no grupo 1A, sendo adquirido pelo Ministério da Saúde e fornecido as Secretarias Estaduais de Saúde e Distrito Federal, que são as responsáveis pelo armazenamento, distribuição e dispensação para as doenças contempladas no CEAF, a saber **imussupressão nos transplantes cardíaco, hepático, renal e na nefrite lupínica, as quais tem previsão em sua bula. Não tem previsão em bula e nem de sua disponibilização pela CEAF para a Doença de Behçet**

**Conclusão:** trata-se de **paciente com 53 anos, acompanhada por reumatologista da Saúde Suplementar Unimed BH, com diagnóstico doença de Behçet há 10 anos. Apresenta úlceras orais e genitais recorrentes, uveíte posterior no passado. Teste de patogenia**

positivo. Em uso de colchicina, azatioprina e prednisona evoluiu em 11/23 com atividade neurológica periférica, paralisia facial esquerda, sem doença parenquimatosa a ressonância e neuroeixo, hiperproteínoorraquia leve no líquor. Recebeu pulsoterapia com metilprednisona, com melhora neurológica, sem recorrência da uveíte. Diante da falha no controle da doença com a pulsoterapia de metilprednisolona endovenosa e prednisona oral, azatioprina, metotrexato, colchicina, iniciado micofenolato via doação, na dose de indução 1.500mg de 12/12 horas, com excelente resposta em 3 meses apresentando remissão. Necessita manter o micofenolato de mofetila 500mg, 180 comprimidos/mês, uso contínuo até a suspensão do tratamento, a ser associado a corticoterapia como poupador. Teve negativa da medicação em março/2024, pelas Secretarias de Saúde Municipal de Belo Horizonte e do Estado de Minas Gerais sob alegação que o medicamento pleiteado não se encontra contemplado na lista de medicamentos disponibilizados pela municipalidade, nem no CEAF do Ministério da Saúde para o tratamento da doença em questão.

A DB é uma doença rara e sua forma DNB é considerada grave. Não há evidências de nível I sobre as opções de tratamento do DNB as recomendações do Consenso Internacional baseiam-se principalmente em dados observacionais. Este consenso recomenda o uso de corticóides e drogas imunossupressoras. O TMD é indicado em quadros com sinais de mau prognóstico como recidivas frequentes, progressão precoce da doença como a esta paciente. A azatioprina é recomendada como TMD de primeira linha e suas alternativas incluem micofenolato mofetila, metotrexato e ciclofosfamida. Os agentes anti TNF tem sido usados e o infliximabe foi relatado como eficaz no tratamento da DNB, com obtenção de resultados favoráveis e benefícios contínuos em estudos de acompanhamento em períodos de 1 e 4 anos.

No SUS a esta doença é considerada no painel de doenças raras e para tal ainda não há Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêutica para

sua abordagem. Existe apenas o PCDT de uveíte não infecciosa que aborda o acometimento ocular da DB com uso de corticóides, azatioprina e ciclosporina ou glicocorticoide. A droga requerida: azatioprina está inscritas na RENAME e é disponibilizada por meio do CEAF. Entretanto ainda não existe PCDT que abordagem a DNB. Há citação apenas do acometimento ocular pela DB no PCDT de uveite que disponibiliza azatioprina e ciclosporina para este fim. Assim pode se inferir a disponibilização de azatioprina para esta doença por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF). Entretanto não há citação no SUS do uso do infliximabe e micofenolato de mofetila em relação a DB.

O micofenolato de mofetila é um potente inibidor da enzima IMPDH, responsável pela proliferação e diferenciação de linfócitos, uma das principais células envolvidas no processo de rejeição de órgãos em casos de transplantes. Apresentada como droga alternativa à azatioprina, se houver necessidade, conforme a literatura. Está disponível no SUS, sendo classificado no grupo 1A, sendo adquirido pelo Ministério da Saúde e fornecido as Secretarias Estaduais de Saúde e Distrito Federal, que são as responsáveis pelo armazenamento, distribuição e dispensação para as doenças contempladas no CEAF, a saber imunossupressão nos transplantes cardíaco, hepático, renal e na nefrite lúpica, as quais tem previsão em sua bula. Não tem previsão em bula e nem de sua disponibilização pela CEAF para a Doença de Behçet

#### **IV – REFERÊNCIAS:**

1) Kalra S, Silman A, Akman-Demir G, Bohlega S, Borhani-Haghighi A, Constantinescu CC, Houman H, Mahr A, Salvarani C, Sfikakis PP, Siva A, Al-Araji A. Diagnosis and management of Neuro-Behçet's disease: International Consensus Recommendations. **J Neurol**. 2014; 261:1662–76. Disponível em: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4155170/pdf/415\\_2013\\_Article\\_7209.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4155170/pdf/415_2013_Article_7209.pdf).



- 2) Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – Brasília, 2020. 1a edição – versão eletrônica. 25p. Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/publicacoes\\_ms/pcdt\\_uvetes-no-infecciosas-\\_isbn.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/publicacoes_ms/pcdt_uvetes-no-infecciosas-_isbn.pdf)
- 3) Mendes D, Correia M, Barbedo M, Vaio T, Mota M, Gonçalves O, Valente J. Behçet's disease-a contemporary review. **J Autoimmun.** 2009;32 (3-4): 178-8. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.aut.2009.02.011>.
- 4) Ministério da Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais RENAME 2022 – Brasília, 2022. 181p. Disponível em: [https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sctie/daf/20210367-rename-2022\\_final.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sctie/daf/20210367-rename-2022_final.pdf).

**V – DATA:**

29/10/2024 NATJUS - TJMG