



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Álvares Cabral, 200, 4º andar, sala 410, Edifício Libertas, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30170-000

RESPOSTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiz de Direito Dra Maria Isabela Freire Cardoso

PROCESSO Nº.: 433180132527

SECRETARIA: 1ª UJ - 2º JD Cível

COMARCA: Montes Claros

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: VMAV

IDADE: 57

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento micofenolato de mofetila

DOENÇA(S) INFORMADA(S): Esclerose Sistêmica Progressiva

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Como opção terapêutica substituta à opção terapêutica disponível na rede pública - SUS

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 57186

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: :2018.000607

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Solicito informações acerca do medicamento pretendido, a patologia apresentada, bem como sobre o tratamento prescrito e a competência para o seu fornecimento

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

1. Não foram encontrados estudos que comprovem a eficácia ou segurança do micofenolato de mofetila para tratamento da esclerose sistêmica. A decisão de tratar ou não o paciente depende do estado clínico e do balanço entre os riscos e benefícios com a instituição de medicações que apresentam poucos benefícios e efeitos adversos importantes.
2. Portaria Conjunta Nº 09, de 28 De Agosto de 2017. Aprova o Protocolo



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Álvares Cabral, 200, 4º andar, sala 410, Edifício Libertas, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30170-000

Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Sistêmica onde observamos o uso dos seguintes medicamentos disponíveis através do SUS

- - Ciclofosfamida: drágeas de 50 mg; frasco-ampola de 1.000 mg e 200 mg.
- - Metotrexato: comprimidos de 2,5 mg; solução injetável de 50 mg/2mL.
- - Sildenafil: comprimidos de 25 e 50 mg. - Captopril: comprimidos de 25 mg. - Azatioprina: comprimidos de 50 mg.
- - Nifedipino: comprimidos de 10 mg.
- - Metoclopramida: comprimidos de 10 mg.
- - Omeprazol: cápsulas de 10 e 20 mg.
- - Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg.
- - Besilato de anlodipino: comprimidos de 5 e 10 mg.

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS ESCLEROSE SISTÊMICA

1 INTRODUÇÃO A esclerose sistêmica (ES) é uma doença difusa do tecido conjuntivo, de etiopatogenia complexa, marcada pela presença de autoanticorpos e caracterizada por graus variáveis de fibrose tecidual e vasculopatia de pequenos vasos (1). Diversos órgãos podem ser acometidos, com destaque para a pele, pulmão, coração, rins e trato gastrointestinal, sendo a expressão fenotípica heterogênea e o prognóstico da ES determinados pelo acometimento visceral predominante (2,3). No Brasil, até o momento, não há dados disponíveis em relação à prevalência de ES. Esta parece ser maior nos Estados Unidos, com estimativas ao redor de 24 casos por 100.000 habitantes (4), do que na Europa, onde estudos recentes na Islândia, Inglaterra, França e Grécia estimam uma prevalência entre 7 e 16 casos por 100.000 habitantes (5). A ES ocorre em todas as faixas etárias, com pico de incidência entre os 35 e



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Álvares Cabral, 200, 4º andar, sala 410, Edifício Libertas, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30170-000

50 anos, sendo 3-14 vezes mais comum em mulheres do que em homens (4,6). Negros desenvolvem a doença mais precocemente, com predomínio da forma cutânea difusa e pior prognóstico (4). A ES apresenta altas morbidade e mortalidade, com um risco de óbito 3,5 a 7 vezes maior do que o verificado na população em geral (7,8). Quanto à classificação, a doença é categorizada de acordo com a extensão do acometimento cutâneo, nos seguintes subtipos: - ES forma cutânea difusa (espessamento cutâneo proximal aos cotovelos e joelhos); - ES forma cutânea limitada (espessamento cutâneo distal aos cotovelos e joelhos, podendo acometer também a face); e - ES sine escleroderma (acometimento visceral exclusivo, sem evidência de acometimento cutâneo) (9). A forma cutânea difusa tem sido tradicionalmente associada a uma evolução mais agressiva, com acometimento precoce de órgãos internos, presença do anticorpo antitopoisomerase I (anti-Scl-70) e maior prevalência de doença pulmonar intersticial (DPI). A forma cutânea limitada, em geral, associa-se a uma evolução mais lenta, frequentemente associada à hipertensão arterial pulmonar (HAP) e presença do anticorpo anticentrômero, podendo incluir parte das manifestações anteriormente denominadas CREST (acrônimo para calcinose, fenômeno de Reynaud – FRy, doença esofágica, esclerodactilia e telangiectasias). A forma cutânea limitada apresenta melhor prognóstico em relação à forma difusa (9,10). A vasculopatia periférica na ES é representada clinicamente pelo FRy, o qual é caracterizado por episódios de vasoconstrição das artérias musculares e arteríolas digitais, tipicamente precipitados pela exposição ao frio, sendo a manifestação clínica mais comum da ES e pode preceder em anos as demais manifestações da doença (11). A caracterização do fenômeno baseia-se na anamnese detalhada (história de crises de palidez das extremidades, seguidas por cianose, acompanhadas ou não de posterior eritema) e no exame físico, por meio da visualização direta do FRy ou de suas consequências (cicatrizes puntiformes, reabsorção de polpas e amputações digitais). A doença pulmonar



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Álvares Cabral, 200, 4º andar, sala 410, Edifício Libertas, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30170-000

(pneumopatia intersticial ou doença vascular) é atualmente a principal causa de óbito relacionada a ES (12). Avaliação de rotina é preconizada para todos os pacientes com ES, incluindo provas de função pulmonar, ecocardiograma e exames de imagem, inicialmente por radiografia de tórax e, atualmente, com o uso da tomografia computadorizada torácica de alta resolução (TCAR) (13–16). A doença pulmonar intersticial (DPI) apresenta-se predominantemente como distúrbio ventilatório restritivo, acompanhado de redução da capacidade difusional, nas provas de função pulmonar. A TCAR evidencia infiltrados com padrão reticular ou reticulonodular, opacidades em vidro-fosco e áreas de faveolamento, com distribuição tipicamente periférica, bilateral e de predomínio em bases (17). Já a doença vascular pulmonar caracteriza-se por disfunção endotelial e fibrose da camada íntima das artérias de pequeno e médio calibres. Seu diagnóstico é sugerido pela redução isolada ou desproporcional da capacidade difusional em relação aos volumes pulmonares. A HAP representa a forma mais grave de acometimento vascular pulmonar na ES, com prognóstico desfavorável e prevalência que varia de 7% a 50% dos pacientes, conforme o método de aferição utilizado (em média, 12% por cateterismo cardíaco direito) (18). Manifestações gastrointestinais são muito comuns na ES (50%-90% dos pacientes), podendo afetar o trato gastrointestinal (TGI) em praticamente toda a sua extensão. Pirose e outros sintomas de refluxo gastroesofágico são muito frequentes. Acometimento do intestino delgado é comum e pode resultar em síndromes de má absorção, com alternância de diarreia e constipação (associada ao supercrescimento bacteriano), e até mesmo em quadros pseudo-obstrutivos e desnutrição (19). A crise renal esclerodérmica (CRE) caracteriza-se por hipertensão acelerada ou perda de função renal rapidamente progressiva, acometendo em média 10% dos pacientes com ES na sua forma cutânea difusa (20). Sua ocorrência é mais frequente nos primeiros anos de doença. O uso de glicocorticoide (21) e a presença de anticorpo anti-RNA polimerase III são considerados fatores de



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Álvares Cabral, 200, 4º andar, sala 410, Edifício Libertas, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30170-000

risco para o seu desenvolvimento. Historicamente, a CRE já foi à principal causa de óbito na ES, contudo a utilização dos inibidores da enzima conversora da angiotensina no seu tratamento modificou drasticamente seu prognóstico (22). O acometimento cardíaco na ES geralmente é subclínico. O eletrocardiograma pode apresentar distúrbios de condução, na grande maioria das vezes assintomáticos. A presença de sintomas de doença cardíaca (como dispneia e dor torácica) ou taquiarritmias ventriculares e supraventriculares correlacionam-se com um pior prognóstico (23). Identificar a doença em seu estágio inicial, seus fatores de risco e complicações, bem como seu encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado, dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico na ES.

2 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10) - M34.0 - Esclerose

sistêmica progressiva - M34.1 - Síndrome CREST - M34.8 - Outras formas de esclerose sistêmica

3 DIAGNÓSTICO

A orientação diagnóstica para a doença estabelecida baseia-se nos critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia (American College of Rheumatology - ACR) (24). Esses foram os primeiros critérios validados para definição de casos entre diferentes centros assistenciais, possibilitando a classificação do paciente na presença do critério maior (esclerodermia proximal às articulações metacarpofalangeanas ou metatarsofalangeanas) ou de, no mínimo, 2 dos critérios menores (esclerodactilia, úlceras ou reabsorção de polpas digitais, radiografia com fibrose em bases pulmonares). Embora apresente alta sensibilidade e especificidade, tais critérios apresentam um pobre desempenho no diagnóstico de casos iniciais (25). Com o objetivo de melhor contemplar as formas precoces da doença, LeRoy e Medsger (1) propuseram um sistema de classificação mais sensível para detectar a doença inicial, incorporando os dados da capilaroscopia periungueal (CPU) e a pesquisa de autoanticorpos



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Álvares Cabral, 200, 4º andar, sala 410, Edifício Libertas, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30170-000

específicos: - Evidência objetiva de FRy (observada pelo médico) associada a CPU com padrão SD (scleroderma pattern) ou autoanticorpos específicos para ES (anticentrômero, antitopoisomerase I, antifibrilarina, anti-PM-Scl, anti-RNA polimerase I ou III); - Relato subjetivo de FRy (à anamnese) associado a CPU com padrão SD e autoanticorpos específicos para ES; Esses critérios foram validados em um grande estudo prospectivo, no qual 80% dos pacientes com FRy que apresentavam autoanticorpos específicos e padrão SD na CPU desenvolveram ES em um período de 15 anos de seguimento (26). Em 2013, o European League Against Rheumatism (EULAR) e o grupo EULAR Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) publicaram os novos critérios de classificação para ES (27), mais sensíveis e específicos que os critérios do ACR de 1980. Em um escore com pontuação máxima de 19 pontos, o caso é classificado como ES se preencher 9 pontos ou mais: - Espessamento cutâneo proximal às articulações metacarpofalangeanas (9 pontos - critério suficiente); - Espessamento cutâneo dos dedos: puffy fingers (2 pontos) ou esclerodactilia (4 pontos); - Lesões nas pontas dos dedos: úlceras digitais (2 pontos) ou pitting scar (3 pontos); - Telangiectasia (2 pontos); - Capilaroscopia anormal (2 pontos); - Hipertensão arterial pulmonar ou doença intersticial pulmonar (2 pontos); - Fenômeno de Raynaud - FRy (3 pontos); - Autoanticorpos associados à ES (3 pontos): anticentrômero ou antitopoisomerase I ou anti-RNA polimerase III. Em 2010, o grupo EUSTAR formulou critérios preliminares para o diagnóstico muito precoce de ES, objetivando antecipar o seu diagnóstico e possibilitar o tratamento em uma fase mais inicial da doença (28). Desse consenso resultou a definição de três sinais de alarme para o diagnóstico muito precoce de ES: FRy, puffy fingers e fator antinuclear (FAN) reagente. Na presença desses sinais de alerta, o paciente deve ser prontamente encaminhado para avaliação com especialista. Estudo posterior corroborou a importância dessa estratégia: quase 90% dos pacientes que apresentavam os três sinais de alarme apresentaram autoanticorpos específicos para ES ou padrão SD na CPU,



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Álvares Cabral, 200, 4º andar, sala 410, Edifício Libertas, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30170-000

preenchendo os critérios para o diagnóstico muito precoce de ES propostos pelo EUSTAR (29).

4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO Serão incluídos neste Protocolo todos os pacientes que preencherem os critérios do ACR de 1980 para doença estabelecida ou os critérios de LeRoy e Medsger para doença inicial ou ainda os novos critérios do EULAR/EUSTAR de 2013. NOTA: A estratégia terapêutica deve ser definida de acordo com o acometimento visceral predominante, considerando as evidências de atividade de doença e seguindo as recomendações deste PCDT.

5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO Serão excluídos deste Protocolo os pacientes que apresentem hipersensibilidade ao(s) medicamento(s) ou ao menos uma das seguintes condições, de acordo com a terapia indicada: - Para ciclofosfamida (CCF): imunossupressão (AIDS, linfoma e outros), neoplasia maligna em atividade, infecção ativa, tuberculose, gestação (antes da 20ª semana), lactação; - Para azatioprina (AZA): imunossupressão (AIDS, linfoma e outros), neoplasia maligna em atividade, infecção ativa, tuberculose; - Para prednisona: diabetes mérito (DM) descompensado, infecção sistêmica, úlcera péptica ativa, hipertensão arterial sistêmica (HAS) descompensada; - Para metotrexato (MTX): tuberculose sem tratamento; infecção bacteriana com indicação de uso de antibióticos; infecção fúngica ameaçadora à vida; infecção por herpes zoster ativa; hepatites B ou C agudas; elevação de aminotransferases/transaminases (AST/TGO e ALT/TGP) igual ou três vezes superior ao limite superior da normalidade (LSN); taxa de depuração de creatinina inferior a 30 mL/min/1,73m² de superfície corporal na ausência de terapia dialítica crônica; gestação, amamentação e concepção (homens e mulheres); - Para sildenafil: uso concomitante de nitratos (risco de hipotensão refratária), insuficiência hepática grave, hipotensão, história recente de acidente vascular cerebral ou infarto agudo do miocárdio, distúrbios da retina degenerativos hereditários (como retinite pigmentosa); - Para nifedipino e



anlodipino: infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, angina instável ou pós-infarto, estenose aórtica grave, hipotensão, gestação (antes da 20ª semana), lactação;

6 TRATAMENTO A baixa prevalência e o curso clínico variável da ES dificultam a condução de ensaios clínicos randomizados (ECR) bem delineados e, conseqüentemente, o estabelecimento de uma conduta terapêutica padronizada. Além disso, o tratamento depende das características do quadro clínico e do acometimento visceral predominante, bem como da presença de doença ativa e reversível (inflamação ou vasoconstrição) ou de dano irreversível (fibrose ou necrose isquêmica) (22,30).

6.1 MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS O impacto do tratamento com MTX na progressão da fibrose cutânea foi avaliado em 2 ECR em pacientes com ES inicial. O primeiro estudo incluiu 29 pacientes (11 pacientes com forma cutânea difusa e 18 com forma limitada), com duração média do acometimento cutâneo de 3,2 anos. O seguimento foi de 24 semanas, com período de observação aberta de mais 24 semanas. O grupo MTX apresentou uma tendência de melhora nos escores cutâneos e o grupo placebo apresentou uma tendência de piora, contudo sem diferença estatisticamente significativa ($p=0,06$) (31). O segundo estudo incluiu 71 pacientes com ES forma cutânea difusa com doença inicial (duração inferior a 3 anos) para 12 meses de tratamento com MTX ou placebo. Em análise por intenção de tratar, o grupo MTX apresentou um efeito favorável nos escores cutâneos ($p<0,009$) (32). Baseado nesses estudos e na opinião de especialistas, o MTX é recomendado como primeira opção de tratamento para as manifestações cutâneas da ES inicial em sua forma cutânea difusa (22,33,34). Embora a utilização de ciclofosfamida (CCF) tenha sido estudada predominantemente no contexto de pneumonite intersticial associada a ES, a melhora estatisticamente significativa nos escores cutâneos tem sido evidenciada como desfecho secundário (22,35). Um estudo que incluiu 13 pacientes com ES inicial na forma cutânea difusa tratados com CCF



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Álvares Cabral, 200, 4º andar, sala 410, Edifício Libertas, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30170-000

por via oral durante 12 meses também demonstrou uma melhora significativa dos escores cutâneos (36). Assim sendo, seu uso pode ser considerado em pacientes com ES forma difusa para tratamento de manifestações cutâneas graves, especialmente em pacientes com DPI concomitante (22,37,38). O uso do micofenolato de mofetila (MMF) tem sido avaliado em alguns estudos abertos e observacionais. Dois estudos pequenos e abertos mostraram significativa melhora cutânea em pacientes com ES forma cutânea difusa (39,40). Recente ECR para avaliação de MMF no tratamento da DPI, em comparação ao tratamento com CCF, demonstrou uma melhora no escore cutâneo, sem diferença significativa entre os grupos (41). Atualmente, alguns guidelines recomendam que o MMF seja considerado como segunda linha de tratamento para as manifestações cutâneas da ES (14,33,38). Seu uso não é recomendado neste Protocolo, uma vez que até o momento MMF não possui essa indicação em bula aprovada pela ANVISA. A penicilamina é um agente antifibrótico que foi amplamente utilizado no passado para o tratamento das manifestações cutâneas da ES. Contudo, sua indicação era baseada apenas em análises retrospectivas e estudos não controlados (42,43). Um ECR, multicêntrico e duplo-cego, incluiu 134 pacientes com ES inicial (forma cutânea difusa) para receber dose alta de penicilamina (750-1.000 mg/dia) ou baixa (125 mg em dias alternados) por 2 anos (44). Não foram observadas diferenças significativas entre os 2 grupos com relação aos escores de pele, e nem mesmo em relação a incidência de crise renal ou mortalidade. Além disso, houve alto percentual de efeitos adversos no grupo que recebeu altas doses do fármaco. Adicionalmente, não há evidências que suportem qualquer benefício na fibrose pulmonar (45) ou no acometimento renal pela doença (46). No contexto atual, inexistem dados para indicar início de tratamento com penicilamina e seu uso é considerado inefetivo, não havendo indicação para sua utilização nas recomendações atuais (14,22,34,38). Um pequeno ECR de fase 2 não demonstrou melhora do espessamento cutâneo com o uso de



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Álvares Cabral, 200, 4º andar, sala 410, Edifício Libertas, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30170-000

imatinibe (47,48). Outros agentes como AZA, ciclosporina, imunoglobulina (49), abatacepte (50), tocilizumabe (51,52) e bloqueadores dos receptores da angiotensina II (53) também têm sido utilizados no tratamento das manifestações cutâneas (54), contudo mais estudos são necessários para melhor avaliar sua eficácia e perfil de segurança em relação a esse desfecho (22).

6.2 MANIFESTAÇÕES VASCULARES O acometimento vascular, caracterizado por vasoconstrição e vasculopatia obliterativa, pode contribuir para o desenvolvimento de FRy, úlceras digitais isquêmicas (UD), CRE e HAP (55). O FRy deve ser controlado também com medidas não farmacológicas, sendo que as medidas gerais incluem evitar fatores precipitantes, como exposição ao frio, estresse emocional, tabagismo, cafeína, descongestionantes simpaticomiméticos e betabloqueadores (56,57). Bloqueadores do canal de cálcio são a primeira linha no tratamento do FRy. Meta-análise que incluiu 8 ECR com 109 pacientes com ES, verificou diminuição da frequência e gravidade de ataques isquêmicos com o uso desses agentes, sendo que o nifedipino obteve os melhores resultados. A análise em separado de 5 ECR com nifedipino na dose de 10-20 mg, 3 vezes/dia, demonstrou redução de 10,2 ataques isquêmicos (IC 95% 0,3-20,1) num período de 2 semanas em comparação com o grupo placebo. Houve uma melhora de 35% ou mais na gravidade dos ataques isquêmicos no grupo que recebeu bloqueadores do canal de cálcio em comparação ao grupo placebo (58). Assim, o nifedipino é recomendado como primeira linha de tratamento na vasculopatia digital (22,59,60). Outra meta-análise, que incluiu 332 pacientes com ES e resultados de 5 ECR com iloprostá intravenoso, 1 ECR com iloprostá oral e 1 ECR com cisaprostá, concluiu que o iloprostá é efetivo na diminuição das frequência e gravidade do FRy. A dose de 0,5-3ng/kg por minuto por 3-5 dias consecutivos diminuiu significativamente a frequência e a gravidade do FRy em comparação ao grupo placebo (diferença ponderada das médias 17,5;



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Álvares Cabral, 200, 4º andar, sala 410, Edifício Libertas, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30170-000

IC95% 15,7-19,2; e 0,7; IC95% 0,3-1,1, respectivamente) (61). Os nifedipino e iloprosta foram comparados em 2 ECR com resultados marginalmente favoráveis para o análogo da prostaciclina (o iloprosta) na melhora dos sintomas relacionados ao FRy (62,63). A magnitude do benefício clínico com o uso de iloprosta em relação ao nifedipino necessita ser mais bem avaliada em ECR com um maior número de pacientes (64). Quanto ao tratamento de úlceras digitais isquêmicas, o iloprosta (0,5-2ng/kg por minuto por 3-5 dias consecutivos) também mostra benefício documentado em 2 ECR (65,66). Em um que incluiu 131 pacientes com FRy secundário à ES, dos quais 73 tinham UD ativas, o grupo que utilizou iloprosta apresentou 15% a mais de indivíduos com cicatrização de ao menos 50% das lesões digitais em comparação com o placebo (65). Já o benefício de seu uso por períodos mais longos permanece indeterminado. (67) O alprostadil, mais comumente conhecido como prostaglandina E1, tem sido apontado como alternativa de menor custo na prática clínica, porém dados da literatura que embasem seu emprego em ES são escassos. Em ECR com pequeno número de pacientes, o alprostadil foi tão eficaz quanto iloprosta no tratamento do FRy grave (mais de 3 ataques por dia ou presença de úlceras digitais) em pacientes de doenças difusas do tecido conjuntivo (21 dos 18 pacientes incluídos no estudo tinham ES) (68). Assim como o iloprosta, o alprostadil não é recomendado neste PCDT. Outra opção é a bosentana, que foi avaliada em 2 ECR em pacientes com ES. Nos estudos RAPIDs-1 e RAPIDs-2, a bosentana não foi eficaz na cicatrização de UD, porém demonstrou eficácia na prevenção de novas UD, principalmente em pacientes com múltiplas lesões (22). No RAPIDs-1, o grupo que usou bosentana apresentou redução de 48% no número cumulativo de novas UD em 16 semanas (1,4 versus 2,7 novas úlceras, $p=0,0083$) em comparação com o grupo placebo, porém não houve diferença estatisticamente significativa no número de pacientes que apresentaram novas UD (69). No estudo RAPIDs-2, houve diminuição de 30% no surgimento de novas UD ($p=0,04$), o que



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Álvares Cabral, 200, 4º andar, sala 410, Edifício Libertas, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30170-000

corresponde a uma diminuição de apenas 0,8 úlcera em 6 meses em relação ao grupo placebo, não havendo impacto na melhora da dor e da incapacidade física (70). Assim, este PCDT não recomenda o uso de bosentana para cicatrização de úlceras digitais na ES. A sildenafil está indicada para o tratamento do FRy e de fenômenos isquêmicos graves em extremidades em pacientes que não responderam ao tratamento com bloqueadores dos canais de cálcio. Um ECR cruzado duplo-cego que incluiu 18 pacientes com FRy refratário a pelo menos dois vasodilatadores (14 pacientes com ES e 2 com doença mista do tecido conjuntivo) avaliou o uso de sildenafil (50 mg de 12/12 horas) por 4 semanas seguido por placebo por 4 semanas ou a sequência inversa de tratamentos (71). A sildenafil reduziu significativamente a frequência (35 ± 14 versus 52 ± 18 , $p=0,006$) e a duração cumulativa das crises (581 ± 133 versus 1046 ± 245 minutos, $p=0,004$), bem como o escore de gravidade do FRy ($2,2 \pm 0,4$ versus $3,0 \pm 0,5$, $p=0,039$). Entre os 6 pacientes com UD ativas, todos apresentaram cicatrização total ou parcial das mesmas durante o uso de sildenafil, com reaparecimento ou piora após a suspensão do tratamento. No período placebo, nenhum paciente apresentou cicatrização de UD ($p=0,041$). Em um ensaio clínico não controlado, que incluiu 19 pacientes com UD refratárias recebendo sildenafil (até 150 mg/dia por até 6 meses), houve redução do número total de UD (de 49 para 17), com 7 pacientes livres de úlceras ao final do período (72). Em outro estudo aberto, que incluiu 16 pacientes com ES, a sildenafil (25 mg de 8/8 horas) por 3 meses, também se mostrou eficaz na redução da frequência e da gravidade do FRy (73). Em um ECR recente, 83 pacientes foram randomizados para receber sildenafil (20 mg de 8/8 horas) ou placebo por 3 meses (74). Não houve diferença no tempo para cicatrização das UD (HR 1,33, 95% IC 0,88-2,00), possivelmente devido a uma taxa inesperadamente elevada de cicatrização no grupo placebo. Contudo, houve redução significativa no número de UD nas semanas 8 ($p=0,04$) e 12 ($p=0,01$), confirmando o benefício com uso de



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Álvares Cabral, 200, 4º andar, sala 410, Edifício Libertas, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30170-000

sildenafil. Meta-análise que incluiu 31 estudos e 1.989 pacientes avaliou a eficácia de diferentes medicamentos na cicatrização e prevenção de UD (75). Inibidores da fosfodiesterase 5 (sildenafil e tadalafila) foram associados com cicatrização de UD (RR 3.28, $p=0,01$) e bosentana e iloprostá com redução do número de novas UD (diferença média de $-0,34$ [$p=0.004$]) e -0.77 [$p=0.03$], respectivamente). Assim, este PCDT recomenda a sildenafil em pacientes com ES que apresentem UD como manifestação vascular, refratárias aos bloqueadores dos canais de cálcio (75–77). Em ensaio clínico que avaliou a utilização de infusões intravenosas de epoprostenol na HAP, o fármaco apresentou efeito positivo no controle do FRy e na redução do número de UD. Contudo, a revisão sistemática que corroborou esses achados incluiu estudos pequenos e com pouca consistência entre as medidas de eficácia utilizadas (78), não sendo considerado neste PCDT. Em ECR, a n-acetilcisteína não apresentou efeito vasodilatador significativo (79), a macitentan não foi capaz de reduzir significativamente o número de novas UD (80) e o selexipag não reduziu a frequência e a gravidade do FRy em pacientes com ES (81). Plamaférese (82), fluoxetina (76), atorvastatina (75,83) e enalapril (83) têm apresentado alguns resultados positivos; todavia sua indicação ainda necessita ser avaliada em estudos adicionais. Revisão sistemática recente demonstrou que a realização de atividade física não apresenta efeito direto na cicatrização das UD (84). Revisões sistemáticas têm sugerido ainda que tratamento tópico com gel de vitamina E, oxigenoterapia hiperbárica (85) e compressão intermitente podem apresentar algum efeito positivo na cicatrização de UD (84), contudo se fazem necessários estudos maiores e de maior qualidade metodológica para corroborar esses achados.

6.3 MANIFESTAÇÕES PULMONARES Definir o risco de progressão é fundamental para identificar o momento oportuno para introdução da terapêutica adequada da DPI. Doença extensa de acordo com a definição de Goh e Wells [extensão superior a 20% do parênquima pulmonar na TCAR ou,



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Álvares Cabral, 200, 4º andar, sala 410, Edifício Libertas, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30170-000

em casos de extensão indeterminada, capacidade vital forçada ([CVF] <70% do previsto] (86) ou piora nas provas de função pulmonar [declínio de 15% ou mais na capacidade difusional de monóxido de carbono (DLCO) e redução de 10% ou mais na CVF] são consideradas indicações aceitáveis de tratamento (87–89), enquanto a conduta expectante pode ser uma opção adequada para pacientes com doença leve e não progressiva (90). Outros fatores prognósticos também devem ser considerados para uma decisão terapêutica individualizada e apropriada. Na indicação de tratamento, a CCF é considerada a primeira linha terapêutica na DPI relacionada à ES. Seu uso foi avaliado em um ECR multicêntrico que incluiu 158 pacientes para receberem CCF por via oral (1-2 mg/kg/dia) ou placebo por um período de 12 meses (Scleroderma Lung Study I) (35). Nesse estudo, observou-se melhora estatisticamente significativa, embora modesta, nos testes de função pulmonar, escalas de percepção da dispneia, índices funcionais e no espessamento cutâneo ao final do primeiro ano de tratamento. Embora não tenha sido demonstrada melhora na DLCO, o grupo CCF apresentou melhora na CVF e na capacidade pulmonar total de 2,5% (0,3%-4,8%) e 4,1% (0,5%-7,7%), respectivamente ($p < 0,03$ para ambos). Benefícios do uso da CCF podem persistir por meses após o término do tratamento, mas tendem a desaparecer em média após 2 anos (91,92). Outro ECR incluiu 45 pacientes com DPI-ES para tratamento com CCF endovenosa (600 mg/m² /mês) ou placebo por 6 meses, seguido pelo uso de AZA por mais 12 meses como manutenção. Houve uma tendência de melhores desfechos para CCF (4,2% na CVF), contudo sem significância estatística ($p = 0,08$) (93). Em ECR não cegado com 60 pacientes, recebendo CCF oral ou AZA por 18 meses, as CVF e DLCO não mudaram no grupo CCF, mas apresentaram deterioração progressiva no grupo AZA (94). Em outro estudo, retrospectivo, aberto e multicêntrico, com 27 pacientes, o tratamento com 6 infusões mensais de CCF (0,6 g/m²) seguido de AZA por 18 meses foi bem tolerado e associado a estabilização ou melhora da função pulmonar em 70% dos pacientes aos 6



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Álvares Cabral, 200, 4º andar, sala 410, Edifício Libertas, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30170-000

meses e 52% aos 2 anos (95); Em meta-análise que incluiu os ECR citados e 6 estudos observacionais, a utilização de CCF foi associada a uma melhora relativa na função pulmonar, contudo sem atingir significância estatística (96). Já outra meta-análise mais recente, incluindo 17 estudos, demonstrou que a utilização de CCF foi capaz de prevenir deterioração da CVF em 12 meses, mas não deterioração na DLCO (97). Como citado, o uso de AZA foi inferior à CCF no tratamento de indução em pacientes com pneumopatia intersticial em ECR (94). Contudo, estudo observacional avaliando seu uso no tratamento de manutenção após indução com CCF demonstrou estabilização da função pulmonar na maior parte dos pacientes em 2 anos de seguimento (95). Devido à falta de alternativas farmacológicas, a AZA é o imunossupressor mais utilizado na manutenção da pneumonite intersticial na ES, após o uso da CCF, embora mais estudos sejam necessários para corroborar sua eficácia. Previamente, dados de estudos observacionais sugeriam que MMF poderia ser útil na DPI-ES (98,99). Meta-análise que incluiu um estudo prospectivo e 4 retrospectivos demonstrou que o MMF foi uma opção segura no tratamento da DPI e se associou com estabilização de parâmetros funcionais pulmonares, contudo sem melhora estatisticamente significativa na capacidade vital forçada e na difusão pulmonar (100). Recentemente foram publicados os dados do primeiro ECR a avaliar a eficácia do uso do MMF na DPI em pacientes com ES (41). Nesse estudo, MMF 3 g/dia por 24 meses apresentou resultados comparáveis ao uso de CCF oral por 12 meses seguido de placebo por mais 12 meses (CVF aos 24 meses aumentou 2,19% no grupo MMF e 2,88% no grupo CCF, $p=0,24$), sendo mais bem tolerado e associado com menor toxicidade. Estudo posterior comparou diferentes populações de dois ECR para avaliar indiretamente a eficácia do MMF em relação ao placebo (braço MMF do Scleroderma Lung Study II versus braço placebo do Scleroderma Lung Study I) (101). Ajustado para a extensão da fibrose pulmonar, para a CVF e para a DLCO no baseline, o MMF foi associado com melhora significativa na



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Álvares Cabral, 200, 4º andar, sala 410, Edifício Libertas, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30170-000

CVF ($p=0.0008$) e na DLCO ($p=0.038$) em 12 meses. Apesar das limitações inerentes a comparação de populações de dois estudos diferentes, esses dados sugerem resultados mais robustos com o MMF do que os obtidos com CCF no Scleroderma Lung Study I (101). Atualmente, diversos autores e guidelines recomendam que o MMF seja considerado como opção no tratamento, tanto na indução quanto na manutenção, da DPI em pacientes com ES (14,33,89,102). Seu uso não é recomendado neste PCDT, uma vez que o MMF não possui essa indicação em bula aprovada pela ANVISA. Com relação aos imunobiológicos, a utilização de rituximabe (RTX) resultou em significativa melhora na CVF e na DLCO em um estudo piloto com 14 pacientes (103,104) e em um estudo aberto com 51 pacientes (105). No ano de 2015, em uma análise de casos e controles do banco de dados do EUSTAR que incluiu 63 pacientes tratados com RTX, houve significativa prevenção de declínio da função pulmonar em relação aos controles parados (106). Em virtude de não haver estudos maiores multicêntricos e bem delineados para definir melhor seu papel na DPI-ES, mesmo que pareça ser uma opção válida de tratamento (90), especialmente em pacientes que não toleram ou não responderam ao uso de CCF e MMF, este PCDT não recomenda o uso de RTX no tratamento da DPI-ES. Inexistem evidências de que o uso de corticoide em altas doses traga benefício adicional no tratamento da DPI relacionada a ES (107). O uso de corticoide deve ser reservado para situações de acometimento visceral grave pela ES, considerando as particularidades de cada caso, pesando riscos e benefícios e priorizando seu uso na menor dose necessária e pelo menor tempo possível. O tratamento sintomático, incluindo oxigenoterapia, reabilitação e tratamento do refluxo gastroesofágico, é também muito importante na DPI-ES (108). Transplante pulmonar é uma opção em casos de doença terminal sem resposta ao tratamento medicamentoso, contudo nem sempre é uma opção possível devido ao envolvimento grave de outros órgãos pela doença (90). Em um recente estudo retrospectivo, a sobrevida pós-



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Álvares Cabral, 200, 4º andar, sala 410, Edifício Libertas, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30170-000

trasplante pulmonar foi de 59% em 3 anos (109,110), não diferindo dos dados obtidos após transplante pulmonar em decorrência de outras doenças (111). Transplante de células-tronco hematopoiéticas tem apresentado resultados promissores em casos de ES na forma cutânea difusa com acometimento visceral significativo (112,113), mas ainda necessita de maiores dados com relação a eficácia em desfechos específicos e segurança.

6.4 MANIFESTAÇÕES RENAI Para o tratamento da CRE, inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) são os medicamentos com melhores resultados em estudos observacionais e com grande impacto na sobrevivência desses pacientes, sendo captopril o agente mais frequentemente utilizado (20,114,115). Os pacientes devem ter seus níveis de pressão arterial prévios recuperados dentro de 72 horas. Quando o uso de IECA em dose máxima não for capaz de otimizar o controle pressórico, terapia anti-hipertensiva adicional é necessária, utilizando vasodilatadores ou bloqueadores dos canais de cálcio (116,117). Terapia renal substitutiva é necessária em cerca de 50% dos casos e parte significativa desses pacientes irá recuperar função renal em 12-18 meses (114,117). O uso de IECA deve ser mantido indefinidamente nos pacientes que apresentaram CRE (118). Não há indicação de uso de IECA na prevenção da CRE (uso prévio de IECA tem sido associado a piores desfechos em alguns estudos observacionais) (115,119). Pacientes em uso de corticoide devem ser cuidadosamente monitorados com relação à função renal e pressão arterial (22), com sua dose e tempo de utilização minimizados em pacientes com ES (120).

6.5 OUTRAS MANIFESTAÇÕES Além das medidas medicamentosas citadas, outros medicamentos vêm sendo utilizados no tratamento da ES. Bloqueadores da bomba de prótons, como o omeprazol, são empregados na prevenção de complicações do refluxo gastroesofágico. Medicamentos pró-cinéticos, como a metoclopramida, podem melhorar sintomas relacionados aos distúrbios de motilidade gastrointestinais (121). Síndromes de má absorção, determinadas pelo super crescimento bacteriano,



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Álvares Cabral, 200, 4º andar, sala 410, Edifício Libertas, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30170-000

podem ser tratadas com cursos de antibioticoterapia em rodízio (22,122). Programas de reabilitação (123), terapia ocupacional e treinamento aeróbico são capazes de reduzir as limitações físicas e melhorar a força de preensão manual (124–126), sendo uma etapa importante na otimização do cuidado dos pacientes. Fisioterapia, isolada ou em combinação com exercício físico, também pode melhorar o status funcional e a qualidade de vida dos pacientes (127). A conduta terapêutica na HAP deve ser realizada conforme PCDT próprio do Ministério da Saúde.

6.6 FÁRMACOS -

Ciclofosfamida: drágeas de 50 mg; frasco-ampola de 1.000 mg e 200 mg.

- Metotrexato: comprimidos de 2,5 mg; solução injetável de 50 mg/2mL.

- Sildenafil: comprimidos de 25 e 50 mg.

- Captopril: comprimidos de 25 mg.

- Azatioprina: comprimidos de 50 mg.

- Nifedipino: comprimidos de 10 mg.

- Metoclopramida: comprimidos de 10 mg.

- Omeprazol: cápsulas de 10 e 20 mg.

- Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg.

- Besilato de anlodipino: comprimidos de 5 e 10 mg.

IV – REFERÊNCIAS:

PORTARIA CONJUNTA Nº 09, DE 28 DE AGOSTO DE 2017

NATS UFMG NTRR 143/2014 20/07/2014

V – DATA: 26/11//2018

NATSJUS - TJMG