

DA REQUERENTE

Trata-se de paciente que faz acompanhamento médico pelo diagnóstico de Urticária Crônica Espontânea e solicita o fármaco Omalizumab (Xolair 150mg) em razão de insucesso terapêutico com uso de Hidroxizine, Bilastina, Levocetirizina, Ebastina, Rupatadina, Fenoxifenadina e Prednisona, conforme relatório médico contido no processo. O referido relatório informa ainda contraindicação ao uso de ciclosporina, pelos efeitos colaterais.

SOBRE A URTICÁRIA CRÔNICA

O termo urticária crônica espontânea refere-se ao quadro cutâneo de prurido recorrente de duração superior a 06 semanas. Afeta 1% da população dos Estados Unidos com similar prevalência em outros países. Acomete tanto adulto como crianças, com predomínio em pacientes do sexo feminino, entre 30 e 50 anos de idade. Para a maioria dos pacientes, a UCE é autolimitada, e a remissão espontânea ocorre em 30 a 50% dos casos, num período de 02 a 05 anos. Contudo, em até 20% dos pacientes o quadro clínico persiste por mais de 05 anos.

O quadro clínico pode ser puramente cutâneo ou associado ao quadro sistêmico. O quadro cutâneo, restrito ao extrato da pele, se manifesta por prurido (coceira) e placas avermelhadas, de variados tamanhos e distribuição em várias partes do corpo. As placas podem assumir curso flutuante ao longo do dia, sem deixar marcas ou cicatrizes. O ato de coçar, decorrente do prurido, pode assumir caráter mais severo provocando ressecamento da pele e escarificação subsequente, deixando cicatrizes. Ocorre ainda comprometimento das atividades da vida diária como sono, trabalho e atividades escolares.

As manifestações sistêmicas são aquelas que extrapolam o extrato da pele e se manifestam como dores de cabeça, fadiga, palpitações, dores articulares e sintomas gastrointestinais. Ressalta-se ainda a relação com doenças da tireóide e outras de cunho imunológico.

O diagnóstico da UCE é baseado em dados do histórico clínico e no registro dos episódios de lesão de pele e prurido por um período superior a 06 semanas de duração e exclusão de outras enfermidades por meios de exames laboratoriais. A biópsia de pele não é rotineiramente indicada, exceto quando necessário ao diagnóstico das urticárias por vasculite.

TRATAMENTO DA URTICÁRIA CRÔNICA

Segundo Schaefer (2017), a abordagem terapêutica de primeira linha é o largo emprego de anti-histamínicos (Anti – H1) em altas doses (Grau de Evidencia A). Cerca 50% dos pacientes respondem a essa classe de medicamentos. A Academia Européia de Alergia e Imunologia Clínica (EAACI: European Academy of Allergology and Clinical Immunology) e Organização Mundial de Alergia (WAO: World Allergy Organization) recomendam em seus Guidelines (2018) que essas drogas (anti-histamínicos) sejam a primeira opção de tratamento, sugerindo escalonamento de doses até 04 vezes o recomendado, por período variável de até 08 semanas de acompanhamento.

Sob esse prisma, O Colégio Americano de Alergia Asma e Imunologia (ACAAI: American College of Allergy, Asthma, and Immunology) recomenda em seu guideline o início do tratamento com drogas Anti- H1, podendo-se utilizar altas doses, ou associar outra droga dessa mesma classe, ou associar Anti-H2 ou, ainda, associar antagonista de receptor de leucotrieno.

Os Anti-H1 recomendados para tratamento inicial e que já foram utilizados pela paciente, conforme informado no processo são: Bilastina, Rupatadina, Levocetirizina, Fexofenadina. O processo informa ainda o uso de Hidroxizine e de Prednisona.

Diante da manutenção dos sintomas com uso de Anti-H1, as opções, de acordo com os guidelines, são as seguintes: omalizumab, ciclosporina e outras medicações supressoras ou antiinflamatórias, como Dapsona, Sulfassalazina e Hidroxicloroquina.

SOBRE OMALIZUMAB

Trata-se de medicamento imunobiológico, que é anticorpo monoclonal dirigido contra moléculas de IgE (Imunoglobulina do Tipo E). Essas moléculas são as responsáveis pela ativação dos mastócitos, que uma vez sinalizados, deflagram toda a cascata de reações liberando histamina, promovendo prurido (coceira). Esse medicamento é comercializado no Brasil, Estados Unidos, Canadá com nome de Xolair, do Laboratório Novartis.

O medicamento se apresenta em 150mg de pó para solução injetável. Embalagem contendo 01 frasco-ampola + 01 ampola diluente. No Brasil a bula traz a seguinte indicação terapêutica:

Xolair® (omalizumabe) é uma imunoterapia inespecífica anti-IgE indicado para adultos e crianças (acima de de 6 anos de idade) com asma alérgica persistente moderada a grave, cujos sintomas são inadequadamente controlados com corticosteroides inalatórios (CI). Xolair® tem demonstrado uma diminuição na incidência de exacerbações de asma nestes pacientes. Segurança e eficácia não foram estabelecidas em outras condições alérgicas.

No Brasil, esse medicamento está registrado na ANVISA com nº 1006809830048 - XOLAIR e não foi incorporado ao Registro Nacional de Medicamentos Essências (RENAME) 2018 para asma alérgica grave, conforme parecer da SCTIE/MS nº 28, de 8/7/2016. Em consulta ao Site do Ministério da Saúde (<http://portalms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes#u>) não foi encontrado protocolo específico para urticária crônica.

Nos Estados Unidos, Omalizumab foi aprovado inicialmente para casos graves de asma refratária, e em 2014 formalmente foi aprovado para tratamento de Urticária Crônica Espontânea refratária ao uso de Anti-H1, conforme protocolos supracitados.

Estudo fase 03, randomizado, duplo cego, para avaliar a eficácia e segurança, foi conduzido por Maurer em 2013, mostrando que Omalizumab, na dose de 150mg e 300mg, no seguimento de 12 semanas, gerou redução dos sintomas quando comparado ao placebo. A ocorrência de efeitos adversos severos foi verificada em 8% dos pacientes que tomaram a medicação na dose de 300mg. Estudos de maior seguimento são necessários para conclusões mais seguras.

O medicamento está registrado na Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos (CMED) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária com os seguintes valores:

	Preço de fabrica IMCS 0%	Preço Maximo ao consumidor IMCS 0 %	Custo anual
XOLAIR (NOVARTIS) 150 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC + AMP VD INC DIL X 2 ML	1667,45	2.305,15	

A lista do Rename 2018 contempla as seguintes medicações que podem ser utilizadas para o tratamento na Urticaria: Loratadina, Prednisona, dexclorfeniramina. Há também na referida lista, Dapsona, Sulfassalazina, Cloroquina, Tacrolimo, Micofenolato mofetil.

SOBRE AS OUTRAS OPÇÕES

Outras medicações estão disponíveis e devem ser consideradas quando não há resposta ao Omalizumab ou quando esse não está disponível: ciclosporina, tacrolimus, dapsona, sulfassalazina, micofenolato mofetil.

DAS CONSIDERAÇÕES

Apesar da ampla incorporação do Omalizumab ao rol de tratamento da Asma severa e UCE pela comunidade internacional, essas inovações ainda não chegaram ao nosso país. Em 2016, a CONITEC, em seu parecer SCTIE/MS nº 28, de 8/7/2016, conclui pela não incorporação do Omalizumab ao rol de tratamento da Asma Severa Alérgica. Os dados da literatura ainda são conflitantes, pois a medicação não é capaz de alterar o curso da doença e há risco de recorrência dos sintomas após a interrupção.

Ocorre que o caso da reclamante merece um pouco mais de atenção. No processo, consta o uso de 06 anti-histamínicos Anti-H1 (hidroxizina, bilastina, levocetirizina, ebastina, rupatadina, fexofenadina), que são as medicações de maior nível de evidência para tratamento inicial da UCE. Outro fato que merece atenção é o relato, no processo, de contraindicação ao uso de Ciclosporina que, pelas recomendações dos Guidelines, seria capaz de substituir o uso de Omalizumab a um custo muito menor. Não consta nos autos informações objetivas sobre as reais contraindicações do uso da ciclosporina para o caso em questão.

A literatura também apresenta outras opções de tratamento como: Dapsona, Sulfassalazina e Cloroquina (não há relato de terem sido utilizadas pelo médico assistente). Além disso, tais opções estão disponíveis na RENAME (não especificamente para UCE).

Não há informações objetivas sobre o impacto da urticária na qualidade de vida diária do reclamante por meio de questionários validados internacionalmente.

DA CONCLUSÃO

- Considerando o Diagnóstico de Urticária Crônica Espontânea (UCE);
- Considerando que não há Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas para UCE;
- Considerando que o medicamento Omalizumabe não é padronizado pelo Sistema Único de Saúde;
- Considerando que o reclamante já esgotou as opções de primeira linha de tratamento, porém não há relatos no processo de que o médico assistente tenha tentado outras opções, além do Anti-H1 e Ciclosporina;
- Considerando que há relato de contraindicação ao uso da ciclosporina;
- Considerando que há outras opções terapêuticas que constam na RENAME, além dos Anti-H1, Ciclosporina e Omalizumabe (não exatamente para UCE);

Este NATJUS conclui por considerar a demanda de tratamento com Omalizumabe como **NÃO JUSTIFICÁVEL**.

REFERENCIA BIBLIOGRAFICA

- Kaplan AP, Joseph K, Maykut RJ, Geba GP, Zeldin RK. Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab. J Allergy Clin Immunol 2008;122(3):569–73.
- Buyukozturk S, Gelincik A, Demirtürk M, Kocaturk E, Colakoglu B, Dal M. Omalizumab markedly improves urticaria activity scores and quality of life scores in chronic spontaneous urticaria patients: a real life survey. J Dermatol 2012;39:439–42.
- Armengot-Carbo M, Velasco-Pastor M, Rodrigo-Nicolas B, Pont-Sanjuan V, Quecedo-Estebanez E, Gimeno-Carpio E. Omalizumab in chronic urticaria: a retrospective series of 15 cases. Dermatol Ther 2013;26:257–9.

-SCHAEFER P. Acute and Chronic Urticaria: Evaluation and Treatment *Volume 95, Number 11* ♦ June 1, 2017

-Marcus Maurer et al. Omalizumab for the Treatment of Chronic Idiopathic or Spontaneous Urticaria. *N Engl J Med* 2013;368:924-35

-Omalizumabe para o tratamento da asma alérgica grave. Relatório de recomendação. CONITEC. Julho/2016

-Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009;6(7):e1000097

-Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, Niimi N, Barlow RJ, Seed PT, Kobza Black A, Greaves MW Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol.* 2000;143(2):365.

-Kessel A, Bamberger E, Toubi E Tacrolimus in the treatment of severe chronic idiopathic urticaria: an open-label prospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52(1):145.

-Cassano N, D'Argento V, Filotico R, Vena GA Low-dose dapsona in chronic idiopathic urticaria: preliminary results of an open study. *Acta Derm Venereol.* 2005;85(3):254.

-Orden RA, Timble H, Saini SS Efficacy and safety of sulfasalazine in patients with chronic idiopathic urticaria *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014 Jan;112(1):64-70. Epub 2013 Nov 9.