
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. Juiz de Direito Dr. Francisco Lacerda Figueiredo

PROCESSO Nº.: 50038169720188130433

SECRETARIA: 2ª Vara Empresarial e de Fazenda Pública

COMARCA: Montes Claros

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: C. A. B.

IDADE: desconhecida

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento Infliximabe

DOENÇA(S) INFORMADA(S): M 31.4

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Como opção terapêutica

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 26.774

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2017.000468

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Informações sobre Vasculite Sistemática Grave e sobre o medicamento indicado o Infliximabe 100 mg.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme documentos médicos, datado de 03/04/2018, trata-se de CBA, idade não mencionada, com diagnóstico de **vasculite sistêmica grave, repercutindo com dores, adinamia e comprometimento sistêmico. Iniciado com terapia imunobiológica antiTNF Infliximabe, (amostras doadas), com importante melhora. Necessita manter tratamento, pois a interrupção poderá incorrer em complicações cardíacas e vasculares graves. Sem mais informações quanto a condição clínica da paciente ou tratamentos realizados.**

As vasculites primárias constituem processos clínico-patológicos resultantes de distúrbio imunológico, caracterizados pela presença de infiltrado inflamatório associado a lesão e destruição da parede vascular. De modo geral, a luz vascular está comprometida, resultando em estenose e

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

trombose vascular e alterações isquêmicas dos tecidos vizinhos. **As vasculites podem assumir diferentes formas de expressão**, variando de processo inflamatório local auto-limitado, ao acometimento difuso e extremamente grave. Pode envolver **vasos sanguíneos de qualquer tamanho, localização e tipo**, tais como artérias de grande, médio ou pequeno calibre, arteríolas, capilares, vênulas e veias. **As vasculites sistêmicas** representam um **grupo diversificado de distúrbios, caracterizados pela inflamação dos vasos sanguíneos com lesão vascular resultante de processos autoimunes**. Apresentam-se como **doenças subagudas de padrão heterogêneo** que engloba desde síndromes com características próprias, até diferentes doenças com sobreposição de aspectos clínicos e patológicos, **associadas a sinais e sintomas de inflamação crônica que pode afetar qualquer sistema ou órgão**. Diferentes critérios têm sido propostos para a classificação das vasculites: clínicos, anatomopatológicos e etiopatogênicos. Com a finalidade de solucionar os problemas de **nomenclatura**, patologistas e clínicos realizaram um **consenso internacional**, em Chapel Hill na Carolina do Norte, Estados Unidos **definiu uma classificação das vasculites sistêmicas de acordo com o calibre dos vasos comprometidos em vasculite de vasos de pequeno, médio ou grande calibre**. Assim podemos citar as vasculites de pequenos vasos (crioglobulinemia mista, vasculites associadas ao anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos - ANCA), médio vasos (poliarterite nodosa), grandes vasos (arterite de células gigantes, arterite de Takayasu), tamanho variado dos vasos (doença de Bechet).

O diagnóstico das vasculites, a despeito do considerável avanço nos últimos anos, **ainda carece de critérios absolutos e estabelecidos**. Existe um grande estudo multicêntrico em curso Diagnostic and Classification Criteria in Vasculitis Study (DCVAS) dedicado à criação desses critérios, com o intuito de melhorar a capacidade diagnóstica para estas doenças, pois **ainda restam muitos pontos a serem esclarecidos nesse grupo de doenças, dado o seu caráter heterogêneo**. Atualmente o **diagnóstico é feito com base na relação**

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

dos achados da história clínica, sintomas, alterações do exame físico e resultados de análises laboratoriais ou de outros exames complementares. O quadro clínico do doente **depende dos órgãos acometidos, do tamanho dos vasos envolvidos, da gravidade da doença e do tipo de vasculite.** Pode desenvolver-se muito lentamente ou ter um início súbito ao longo de dias ou semanas. Alguns **sintomas inespecíficos são comuns a quase todas as vasculites, tais como: cansaço ou fadiga, mal estar, perda do apetite, emagrecimento, febre e dores generalizadas.** Certos **exames laboratoriais** são utilizados no diagnóstico e seguimento desses pacientes, entre os quais destaca-se: **hemograma; PCR e VS, provas hepáticas e urinárias** (AST, ALT, creatinina, ureia e exame de urina). Exames mais específicos devem ser requisitados na suspeita de algum tipo particular de vasculite, como os ANCA na vasculite associada aos ANCA e biópsia de tecidos, incluindo de vasos, para a caracterização das alterações vasculares da doença na parede de vasos.

O estudo das vasculites sistêmicas representa um grande desafio, considerando a relativa raridade dessas doenças, as dificuldades no estabelecimento diagnóstico e a heterogeneidade do seu quadro clínico. Assim, **sua patogênese permanece desconhecida entretanto** é sabido que **mecanismos imunológicos** como anticorpos anticélulas endoteliais, deposição de imunocomplexos circulantes, reatividade de células T contra a parede vascular, lesão vascular mediada por anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA), anticorpos contra antígenos plantados e falhas da regulação da atividade anti-inflamatória das células endoteliais, **são os mais prevalentes,** Embora não esteja estabelecido como eles são deflagrados e perpetuados e nem a ligação entre inflamação clínica e disfunção endotelial, os marcadores de inflamação sistêmica e a disfunção vasomotora endotelial são determinantes independentes de risco cardiovascular.

Ainda não há cura para as vasculites. O tratamento é de longa duração e tem como objetivo controlar a doença o mais rapidamente possível com terapêutica de indução e manter esse controle em longo prazo

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

em com uma terapia de manutenção **evitando novas agudizações e as possíveis complicações**. As consultas frequentes e regulares para avaliar o controle da doença e os possíveis efeitos colaterais do tratamento são necessárias estão sendo utilizados. **O curso dessas doenças é relativamente imprevisível**. A **remissão pode ser duradoura**, mas **frequentemente é necessário tratamento de manutenção crônico**. Os períodos de remissão podem ser interrompidos sem uma causa evidente. **O tratamento varia conforme os órgãos atingidos, a gravidade da doença, e a fase da doença**. As drogas principais e mais utilizadas são os imunossupressores e os corticóide. O corticóide tem grande importância particularmente na fase aguda da doença, já os imunossupressores são usados nos casos de doença mais grave, na qual o corticoide é insuficiente, ou na tentativa de diminuir a dose e duração do mesmo de forma a evitar os seus efeitos secundários. Os pacientes portadores de **vasculites sistêmicas necessitam, habitualmente, de tratamento mais agressivo e prolongado**. Nos casos graves a **ciclofosfamida é o imunossupressor mais usado**, e nas formas menos graves a **azatioprina ou o metotrexate**. Tendo em vista o caráter altamente recidivante da doença, recomenda-se **terapia de manutenção** com imunossupressores, no mínimo por um período de 12 meses, após ser obtida a remissão. Nessa fase, **deve-se optar pelo esquema mais eficiente e menos tóxico, com** ciclofosfamida por via endovenosa mensal, clorambucil em dose baixa, azatioprina ou methotrexate. **Com essa terapêutica a maioria dessas doenças cerca de 80% dos casos alcançam o controle, entretanto as custas de elevada taxa de morbidade**. O índice de recidivas, uma vez alcançada a remissão da vasculite aguda, **se situa ao redor de 40% nos dois primeiros anos de seguimento**. O número de recidivas é importante no prognóstico a médio e longo prazo, decorrendo deste fato a necessidade de opções terapêuticas eficazes e seguras. **A indicação de plasmaferese está reservada aos casos mais severos com resistência a terapia convencional e principalmente associados a insuficiência respiratória por alveolite**

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

hemorrágica. A utilização de gama-globulina endovenosa em altas doses (0,4 mg/kg) tem sido proposta nas situações de resistência ao esquema imunossupressor convencional, porém não existem estudos conclusivos sobre este procedimento. Com o objetivo de reduzir as recidivas das vasculites, desencadeadas por infecções do trato respiratório, recomenda-se a administração diária de doses baixas trimetoprim-sulfametoxazol, especialmente na granulomatose de Wegener e na poliangeite microscópica. **Outros tratamentos, pelo seu perfil de risco/benefício, podem ser usados e são reservados para casos especialmente graves ou refratários, ou tipos específicos de vasculites.**

O fator de necrose tumoral α (TNF) está implicado na patogênese de alguns tipos de vasculite, principalmente na associada ao ANCA (poliangeites granulomatose, poliangeites eonofílica, micropoliangiopatia). Nesses pacientes a terapia imunossupressora atual está associada a morbidade e mortalidade consideráveis, **sendo a terapia com anticorpos anti-TNF, como infliximabe uma opção capaz de ajudar a controlar a vasculite, levando a melhora significativa na função endotelial.** O uso do infliximabe reduz a inflamação sistêmica e melhora a função endotelial e, portanto, pode melhorar a saúde vascular sistêmica e reduzir o risco cardiovascular. Seu uso associado a terapia padrão não parece influenciar as taxas de recaídas e eventos adversos. Seu uso tem sido associado, em casos específicos, a uma tentativa de imunossupressão mais direcionada e permitir reduções no uso de corticosteróides e ciclofosfamida, reduzindo assim a carga de imunossupressão com sua morbidade e mortalidade associadas.. Entretanto os dados disponíveis, dado as características da doença envolvem séries de casos menores com grande heterogeneidade e estudos de prova de conceito. **Ainda assim, com limitações conhecidas de uma base de dados retrospectiva, os resultados tem sugerido uma resposta substancial a terapias biológicas em pacientes com redução da atividade da doença em vasculites necrosantes sistêmicas, sendo considerado importante a**

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

realização de ensaios clínicos randomizados bem controlados que suportem essas evidências.

O infliximabe, é um anticorpo monoclonal quimérico que se liga com alta afinidade ao fator de necrose tumoral (TNF)- α , neutralizando assim sua atividade. No Brasil está registrado e licenciado pela ANVISA para o tratamento de psoríase, artrite reumatoide, artrite psoriática, doença de Crohn, colite ou retocolite ulcerativa. É disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) para o tratamento de: Doença de Crohn, Espondilite ancilosa, artrite Reumatóide e Psoriática. Não há no SUS Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas das vasculites sistêmicas.

Conclusão: O caso em tela de paciente com **vasculite sistêmica grave, apresentando dores, adinamia e comprometimento sistêmico, com indicação de manutenção do tratamento com antiTNF Infliximabe, não trás maiores informações quanto ao tratamento já realizado, resposta ao mesmo, nem tão pouco o tipo de vasculite apresentado.**

As vasculites primárias constituem processos clínico-patológicos resultantes de distúrbio imunológico, caracterizados pela presença de infiltrado inflamatório associado a lesão e destruição da parede vascular. Ainda não há cura para as vasculites. O tratamento é de longa duração e tem como objetivo controlar a doença e manter esse controle, evitando novas agudizações e as possíveis complicações. Varia conforme os órgãos atingidos, a gravidade da doença, e a fase da doença. As drogas principais e mais utilizadas são os imunossupressores e os corticóide. O corticóide tem grande importância particularmente na fase aguda da doença, já os imunossupressores são usados nos casos de doença mais grave, na qual o corticoide é insuficiente, ou na tentativa de diminuir a dose e duração do mesmo de forma a evitar os seus efeitos secundários. Os

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

pacientes portadores de **vasculites sistêmicas necessitam, habitualmente, de tratamento mais agressivo e prolongado. Nos casos graves a ciclofosfamida é o imunossupressor mais usado, e nas formas menos graves a azatioprina ou o metotrexate. Com essa terapêutica a maioria dessas doenças cerca de 80% dos casos alcançam o controle, entretanto as custas de elevada taxa de morbidade. Outros tratamentos, como plasmaferese, imunoglobulina ou drogas anti fator de necrose tumoral α (TNF), pelo seu perfil de risco/benefício, podem ser usados, sendo reservados a tipos específicos de vasculites; casos mais graves ou refratários.**

A terapia com infliximabe parece ser opção capaz de ajudar a controlar a vasculite, levando a melhora significativa na função endotelial, reduzindo a inflamação sistêmica e o risco cardiovascular. Associado a terapia padrão não parece influenciar as taxas de recaídas e eventos adversos e vem sendo sido relacionado, em casos específicos, a uma tentativa de imunossupressão mais direcionada que permiti reduções no uso de corticosteróides e ciclofosfamida, reduzindo assim a carga de imunossupressão com sua morbidade e mortalidade associadas. Entretanto os dados disponíveis, dado as características da doença envolvem séries de casos menores com grande heterogeneidade e estudos de prova de conceito, sendo considerado importante a realização de ensaios clínicos randomizados bem controlados que suportem essas evidências. No Brasil está registrado e licenciado pela na ANVISA para o tratamento de psoríase, artrite reumatoide, artrite psoriatica, doença de Crohn, colite ou retocolite ulcerativa. É disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) para o tratamento de: Doença de Crohn, Espondilite ancilosante, artrite Reumatóide e Psoriática. Não há no SUS Protocolo Clínico e Diretrizes Tearpêuticas das vasculites sistêmicas.

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

IV – REFERÊNCIAS:

1. Booth AD, Jayne DR, Kharbanda RK, McEniery CM, Mackenzie IS, Brown J, Wilkinson IB. Infliximab improves endothelial dysfunction in systemic vasculitis: a model of vascular inflammation. **Circulation**. 2004; 109(14):1718- 23. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/01.CIR.0000124720.18538.DD>.
2. P. Bartolucci, J. Ramanoelina, P. Cohen, A. Mahr, P. Godmer, C. Le Hello and L. Guillevin Efficacy of the anti-TNF- α antibody infliximab against refractory systemic vasculitides: an open pilot study on 10 patients. **Rheumatology**. 2002; 41:1126–32. Disponível em: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/41/10/1126/1784209>.
3. Sangle SR, Hughes GRV, D’Cruz DP. Infliximab in patients with systemic vasculitis that is difficult to treat: poor outcome and significant adverse effects. **Ann Rheum Dis**. 2007;66:564–565 Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1856044/pdf/564.pdf>.
4. Mouthon L Managemente of relapses in vasculitis. **Presse medicale**. 2013, 42(4): 619- 22. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S075549821300417X?via%3Dihub>.
5. Morgan MD, Drayson MT, Savage CO, Harper L. Addition of infliximab to standard therapy for ANCA-associated vasculitis. **Nephron Prática clínica** 2011; 117 (2), c89- 97. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/Abstract/319655>.
6. Jarrot PA, Gilles Kaplanski G Anti-TNF-Alpha therapy and systemic vasculitis. **PMediators of Inflammation**. 2014; 3:1-9. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2014/493593/>
7. Al-Mteri T Al-shaiki F, Hafiz S, Taha R, Fathaddien O, Almoallim H. Use of Anti TNF- α Therapy in Systemic Vasculitis. **J Vasc** 2017; 3: 1-10. Disponível em:

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

https://www.researchgate.net/profile/Hani_Almoallim2/publication/316054221_Use_of_Anti_TNF-a_Therapy_in_Systemic_Vasculitis/links/595a86240f7e9bf415b00a91/Use-of-Anti-TNF-a-Therapy-in-Systemic-Vasculitis.pdf.

V – DATA:

30/07/2019

NATJUS - TJMG