

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: V. Exmo. Desembagador Rui de Almeida Magalhães

PROCESSO Nº.: 10000210353025002

CÂMARA/VARA: 11ª CACIV

COMARCA: Belo Horizonte

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: C. E. B. M.

IDADE: 48 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento Tocacitinibe 5mg de 12/112horas

DOENÇA(S) INFORMADA(S): CID 10 M05.8

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Como opção terapêutica

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMSP 94.587

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2022.0003318

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

1. O medicamento encontra-se, atualmente, no rol de procedimentos da ANS? O tocafenibe não está no roll de medicamentos da ANS. É uma droga oral não necessitando de critério hospitalar ou ambulatorial para o seu uso. Os tratamentos de responsabilidade da ANS estão relacionados aqueles de uso venoso principalmente, oncológico em terapia hospitalar e ambulatorial. Em sua ultima atualização de medicamentos foram incorporados para uso oral de algumas doenças oncológicas, inflamatórias, crônicas e autoimunes, mas não da AR.

2. O medicamento, à luz da literatura médica baseada em evidências, é eficaz e recomendado para a paciente em questão? **pós o uso de pelo menos dois esquemas terapêuticos na primeira etapa por no mínimo 3 meses cada um e havendo persistência da atividade da doença**

conforme avaliação por meio do CDAI, utiliza-se um (MMCDbio) como abatacepte, adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe, infliximabe, rituximabe, tocilizumabe e o (MMCDsae) como baricitinibe ou tofacitinibe. O Tofacitinibe, é indicado pela ANVISA e protocolos nacionais e internacionais para o tratamento de pacientes adultos com AR ativa moderada a grave que apresentaram uma resposta inadequada a um ou mais MMCDs em monoterapia ou em combinação com metotrexato ou outros MMCDs não biológicos.

3. Há recomendações de órgãos técnicos de renome, nacionais e estrangeiros, de utilização do medicamento para tratamento em casos como o presente? O Tofacitinibe, é indicado pela ANVISA e protocolos nacionais e internacionais para o tratamento de pacientes adultos com AR ativa moderada a grave que apresentaram ma resposta inadequada a um ou mais MMCDs em monoterapia ou em combinação com metotrexato ou outros MMCDs não biológicos. Sua incorporação ao SUS foi recomendada pela CONITEC, desde 2016. Não só o tofacitinibe mas o tratamento da AR está previsto no PCDT da AR no âmbito do SUS e no SUS a dispensação deste ocorre por meio do CEAF.

4. Existe fármaco alternativo, incorporado ou não ao rol da ANS, que seja eficaz e seguro para o tratamento da paciente? Os fármacos indicados ao tratamento da AR incluem AINE, glicocorticoides, imunossupressores e MMCD sintéticos e biológicos. O uso seguro desses fármacos exige o conhecimento de suas contraindicações absolutas. Na primeira etapa MMCDs: MTX, LEF, SSZ, cloroquina e HCQ, sendo na 1a LINHA o MTX em monoterapia a primeira escolha terapêutica. Após o uso de pelo menos dois esquemas terapêuticos na primeira etapa por no mínimo 3 meses cada um e havendo persistência da atividade da doença conforme avaliação por meio do CDAI, utiliza-se um (MMCDbio) como abatacepte, adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe, infliximabe, rituximabe, tocilizumabe e o (MMCDsae) como baricitinibe ou tofacitinibe. O tofacitinibe e o baricitibe

têm como vantagens a possibilidade de ser usado por via oral e não necessitar de refrigeração para armazenamento. Tanto o tofacitinibe como o baricitinibe podem ser usados em monoterapia ou em associação com o MTX, exceto no caso de contraindicação. A ANS no rol de procedimentos e eventos em saúde dispõe da cobertura obrigatória para pacientes com AR que apresentem persistência da atividade da doença, conforme um índice ICAD, após falha ao tratamento com o uso de pelo menos dois esquemas terapêuticos com medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos (MMCDs), por, no mínimo, 3 meses cada um de terapia imunobiológica endovenosa, intramuscular ou subcutânea (com diretriz de utilização).

Caso haja algum que não esteja incorporado, esclarecer se houve indeferimento expresso da ANS em sua incorporação. **Esta informação não é pública e o NATJus não tem acesso a esta informação, o que impossibilita a resposta ao quesito.**

5. O tratamento pleiteado pela paciente é considerado de urgência? **A artrite reumatóide é uma doença crônica caracterizada por 4 fases de atividade alta, moderada, baixa e remissão. A avaliação da atividade da doença é fundamental, uma vez que define a conduta terapêutica e prognóstica e o sucesso do tratamento. O objetivo terapêutico é atingir o nível baixo de atividade ou, preferencialmente, a remissão da doença, já que a mesma não tem cura. Seu tratamento é eletivo e requer medidas medicamentosas e acompanhado multidisciplinar, assim não tem critério de urgência e emergência.**

6. O tratamento é eletivo? **A AR é uma doença inflamatória crônica. Por ser uma doença crônica seu tratamento é eletivo e independentemente da fase da doença, o paciente deve, ser também acompanhado por equipe multidisciplinar. O uso da metaterapêutica (treatto target) é recomendado em pacientes com AR, independentemente do nível de atividade da doença. O princípio do tratamento por meta terapêutica é**

estabelecer uma meta para o controle dos sintomas, levando em consideração a decisão compartilhada entre o paciente e o profissional da saúde, podendo ser repactuada ao longo do **seguimento**. O paciente deve expressar suas preferências (por exemplo: vias de administração, intervalos de aplicação e efeitos adversos) para garantir sua aderência. **Deve-se observar sempre o balanço entre custos e benefícios, disponibilidade de medicamentos, condições de armazenamento, existência de centros de infusão, facilidade de acesso e educação do paciente. O tratamento inclui medidas medicamentosas e não medicamentosas.**

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme relatório médico datado de 28/10/2020, trata-se de CEBM, **48 anos, com diagnóstico de artrite reumatóide, desde os 27 anos, quando já evoluiu com poliartrite de mãos, punhos, cotovelos, joelhos e tornozelos. Apresenta com FR altos e títulos de CCP positivos. Já fez uso de metotrexate (MTX) e AINH evoluindo com piora e intolerância ao MTX, sendo trocado por leflunomida. Devido a atividade da doença, necessitou uso de imunobiológicos anti-TNFs (adalimumabe, seguido de ertanercept), com resposta por 1 ano, porém cursou com recidiva, após este período. Iniciado rituximabe sem resposta favorável, sendo introduzido actemra, com estabilidade do quadro por mais 1 ano, quando apresentou recorrência do quadro articular. Trocado por orência, boa resposta durante 2 anos, mas atualmente apresenta poliartrite (MCFs, punhos, cotovelos, tornozelos MTFs), DAS28:6,89 e CDAI:47. Solicitado troca de biológico para tofacitinibe 5mg de 12/12horas via oral por refratariedade do quadro.**

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica de etiologia desconhecida. Ela causa destruição articular irreversível pela proliferação de macrófagos e fibroblastos na membrana sinovial após estímulo possivelmente autoimune ou infeccioso. Nas duas últimas

décadas, avanços significativos em estudos moleculares e celulares têm elucidado o **processo inflamatório da AR**, como a **identificação de citocinas que direcionam a inflamação sinovial crônica (por exemplo, TNF- α , IL-1 e IL-6)**.

Seu diagnóstico deve ser feito com base em **achados clínicos e exames complementares**, devendo **incluir o tempo de evolução da artrite, a presença de autoanticorpos** (quando disponível a sua determinação), **a elevação de provas de atividade inflamatória** (proteína C reativa-PCR e velocidade de hemossedimentação-VHS) e **alterações em exames de imagem. Nenhum exame isolado, seja laboratorial, de imagem ou histopatológico, confirma o diagnóstico. Critérios de classificação** como os estabelecidos pelo American College of Rheumatology (ACR) 1987 e pela ACR/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) 2010 auxiliam no processo diagnóstico. **A presença de 4 ou mais critérios do ACR, por um período maior ou igual a 6 semanas** como a presença de **rigidez matinal; artrite de três ou mais áreas articulares; artrite de mãos; artrites simétricas; nódulos reumatoides; fator reumatoide positivo e alterações radiográficas, podem orientar o diagnóstico** na prática médica. Contudo, não se aplicam às fases iniciais da doença, o que retarda o início de tratamento em momento mais oportuno. Dessa forma, **os critérios do ACR/EULAR baseado de pontuação a partir de um escore de soma direta que divide as manifestações em quatro grupos: acometimento articular numero de articulações acometidas; sorologia; provas de atividade inflamatória e duração dos sintomas, que se maior ou igual a 6 permite classificar um paciente como tendo AR**. Embora pacientes com uma pontuação <6/10 articulações não possam ser classificados como com AR, eles devem ser reavaliados, e os critérios podem ser preenchidos cumulativamente ao longo do tempo. **Clinicamente**, os pacientes apresentam **poliartrite simétrica e aditiva, artralgia, rigidez matinal e exames laboratoriais de atividade inflamatória aumentados** (velocidade

de hemossedimentação e proteína C reativa). **Em fases tardias, surgem deformidades, como desvio ulnar dos dedos ou “dedos em ventania”, deformidades em “pescoço de cisne”:** hiperextensão das articulações interfalangianas proximais (IFP) e flexão das interfalangianas distais (IFD), **deformidades em “botoeira”:** (flexão das IFP e hiperextensão das IFD), **“mãos em dorso de camelo”:** aumento de volume do punho e das articulações metacarpofalangianas (MCF) com atrofia interóssea dorsal, **joelhos valgus** (desvio medial), **tornozelos valgus** (eversão da articulação subtalar), **hálux valgo** (desvio lateral do hálux), **“dedos em martelo”:** hiperextensão das articulações metatarsofalangianas(MTF) e extensão das IFD, **“dedos em crista de galo”:** (deslocamento dorsal das falanges proximais com exposição da cabeça dos metatarsianos) e **pés planos** (arco longitudinal achatado). O **acometimento da coluna cervical (C1-C2)** com subluxação atlantoaxial **geralmente se manifesta por meio de dor irradiada para a região occipital, perda da lordose fisiológica cervical e resistência à movimentação passiva.** Quando surgem **sintomas neurológicos, como parestesias periféricas ou perda do controle esfinteriano, a mortalidade é de 50% em 1 ano.** A suspeita clínica pode ser comprovada por radiografia de coluna cervical funcional, em que a distância entre o processo odontoide e o arco anterior de C1 acima de 3 mm (ou entre o processo odontoide e o arco posterior de C1 abaixo de 14 mm) indica aumento de risco de compressão medular. As **manifestações extra-articulares (nódulos reumatoides, vasculite, derrame pleural, episclerite e escleromalacia perfurante, entre outras) se correlacionam com pior prognóstico.** Além da perda de capacidade funcional, pode haver aumento da mortalidade, demonstrando gravidade da doença. As manifestações extra-articulares, pode cursar com lesões de múltiplos órgãos e reduzir a expectativa de vida, sendo o aumento de mortalidade consequente a doenças cardiovasculares, infecções e neoplasias. As consequências da AR são: piora da qualidade de vida,

incapacidade funcional, perda de produtividade e altos custos sociais.

Na avaliação complementar, a titulação de autoanticorpos: fator reumatoide (FR) **tem sensibilidade de 75% e especificidade de 85%** e anticorpos contra peptídeos citrulinados cíclicos (**anti-CCP**) **sensibilidade de 75% e especificidade de 95%** têm importância diagnóstica e prognóstica. O anti-CCP não é um exame obrigatório, mas pode auxiliar em casos de dúvida diagnóstica, principalmente nos casos em que o FR é negativo. Os exames de imagem são complementares ao diagnóstico e monitoramento da atividade da AR. **As radiografias simples de baixo custo permitem avaliações longitudinais.** As desvantagens das radiografias simples são a radiação ionizante e a falta de sensibilidade para identificar inflamação de partes moles e alterações ósseas iniciais da AR. **A ressonância magnética é mais sensível que o exame clínico e a radiografia simples para detectar alterações inflamatórias e destruição articular nas fases iniciais da AR. Contribui para a avaliação de todas as estruturas acometidas na AR** (membrana e líquido sinovial, cartilagem, osso, ligamentos, tendões e bainhas), mas seu custo é alto, envolve grande quantidade de tempo e, pode não ser tolerada pelo paciente. **O ultrassom apresenta excelente resolução para tecidos moles, permitindo o delineamento das alterações inflamatórias e estruturais na AR. O doppler avalia em tempo real a neovascularização das articulações que têm correlação com alterações histopatológicas.** Várias regiões podem ser avaliadas e comparadas em curto período. Como não há penetração óssea do ultrassom, algumas áreas não podem ser avaliadas.

Alguns aspectos clínicos e laboratoriais da AR estão relacionados à progressão mais rápida da destruição articular e devem ser identificados desde o momento do diagnóstico pelo seu impacto no prognóstico da AR. Os fatores de mau prognóstico são: sexo feminino, tabagismo, baixo nível socioeconômico, início da doença em idade mais precoce, FR ou anti-CCP em títulos elevados, níveis elevados de PCR ou VHS, elevada atividade inflamatória da doença,

grande número de articulações edemaciadas, manifestações extra-articulares, presença precoce de erosões na evolução da doença e presença do epítipo compartilhado. A presença de alguns desses fatores pode requerer acompanhamento e reavaliação mais frequentes.

A AR pode ser classificada quanto à sua atividade de acordo com os sinais e sintomas articulares apresentados pelo paciente, a avaliação global do paciente quanto à atividade da sua doença, a avaliação da atividade de doença atual pelo examinador, e, quando presente, um marcador laboratorial de inflamação, sendo estes os parâmetros necessários para compor os diferentes índices compostos de atividade de doença (ICADS). A avaliação da atividade da doença é fundamental, uma vez que define a conduta terapêutica e prognóstica e o sucesso do tratamento. A atividade é classificada em quatro níveis: alta, moderada, baixa e em remissão. O objetivo terapêutico é atingir o nível baixo de atividade ou, preferencialmente, a remissão da doença. Há diferentes instrumentos para classificação da atividade da doença válidos, sendo os mais usados o Simplified Disease Activity Index (SDAI), Clinical Disease Activity Index (CDAI) e Disease Activity Score 28 (DAS28). A escolha fica a critério do profissional da saúde, contudo, para um mesmo paciente deve ser empregado mesmo instrumento para permitir a comparabilidade dos resultados. A avaliação da atividade deve ser feita, preferencialmente, em todas as consultas em caso de pacientes com artrite reumatoide. Segundo a ACR e EULAR a remissão da AR baseia-se no número de articulações dolorosas, número de articulações edemaciadas, níveis da PCR e avaliação global do paciente (≤ 1 cada); ou Simplified Disease Activity Index (SDAI) $\leq 3,3$. A avaliação da capacidade funcional do paciente, com um questionário padronizado e validado deve ser realizada rotineiramente para pacientes com AR, pelo menos uma vez por ano, e com maior frequência se a doença estiver ativa.

O tratamento da AR nas últimas décadas passou por grandes e

impactantes mudanças que contribuíram significativamente para o diagnóstico precoce, monitoramento da atividade da doença e o tratamento oportuno nas suas fases iniciais, reduzindo a destruição articular e melhorando os resultados terapêuticos. Inúmeras terapias biológicas direcionadas para alvos específicos têm adicionado mais opções terapêuticas para os doentes que se tornam refratários a tratamentos anteriores. **De acordo com os protocolos incluindo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide (PCDT), do Sistema Único de Saúde (SUS), em qualquer das etapas discriminadas a seguir para o tratamento dos pacientes com AR, por ser uma doença crônica é eletivo e independentemente da fase da doença, o paciente deve, ser também acompanhado por equipe multidisciplinar (enfermeiro, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional, psicólogo e nutricionista), com suporte de médico reumatologista, se disponível. O objetivo do tratamento geralmente é a remissão da atividade da doença, sendo aceitável a baixa atividade em casos específicos. O uso da metaterapêutica (treatto target) é recomendado em pacientes com AR, independentemente do nível de atividade da doença. O princípio do tratamento por meta terapêutica é estabelecer uma meta para o controle dos sintomas, levando em consideração a decisão compartilhada entre o paciente e o profissional da saúde, podendo ser repactuada ao longo do seguimento. O paciente deve expressar suas preferências (por exemplo: vias de administração, intervalos de aplicação e efeitos adversos) para garantir sua aderência. Deve-se observar sempre o balanço entre custos e benefícios, disponibilidade de medicamentos, condições de armazenamento, existência de centros de infusão, facilidade de acesso e educação do paciente. O tratamento inclui medidas medicamentosas e não medicamentosas. O tratamento não medicamentoso de AR inclui a educação do paciente e de sua família, terapia ocupacional, exercícios, fisioterapia, apoio psicossocial e cirurgia. O paciente deve receber orientações para melhorar seus**

hábitos de vida (parar de fumar, reduzir a ingestão de bebidas alcoólicas, reduzir o peso e praticar atividade física). **Exercício físico regular, terapia ocupacional, fisioterapia, e terapia psicológica de forma individualizada e o uso de órteses em casos** avançados que couber a indicação. **Tratar e monitorar as comorbidades** como hipertensão arterial, diabetes mellitus, dislipidemia e osteoporose. **A cobertura vacinal deve ser atualizada. E o uso de meios contraceptivos deve ser orientado nos casos de pacientes em fase reprodutiva e candidatos a usar medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD). As evidências de tratamento não medicamentoso são escassas, mas acredita-se que tenha papel importante na melhora clínica e funcional dos pacientes.**

O tratamento medicamentoso inclui uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), glicocorticoides, imunossupressores e MMCD sintéticos e biológicos. O uso seguro desses fármacos exige o conhecimento de suas contraindicações absolutas. As seguintes etapas e linhas terapêuticas são preconizadas:

- **Primeira etapa MMCDs: MTX, leflunomida (LEF), sulfassalazina (SSZ), cloroquina e hidroxicloroquina (HCQ), sendo na 1a LINHA o MTX em monoterapia a primeira escolha terapêutica.** Em casos de intolerância ao MTX oral, deve-se tentar dividir a administração por via oral, em pelo menos duas tomadas no mesmo dia, ou empregar o MTX injetável. Na impossibilidade de uso do MTX por toxicidade, deve-se usar, preferencialmente em monoterapia, a LEF ou SSZ, sendo a terapia isolada com HCQ/cloroquina pouco efetiva. **O MTX está associado a alta taxa de toxicidade hepática e gastrointestinal, podendo levar à suspensão do tratamento em aproximadamente 30% dos casos.** Para diminuir o risco de toxicidade, deve-se fazer uso de ácido fólico, sendo sugerida a dose de 5 mg, uma vez por semana, 36 horas após o tratamento com MTX. Sempre que possível, a HCQ deve ser usada preferencialmente à cloroquina, uma vez que possui melhor perfil de eficácia e segurança.

- **Segunda linha:** em caso de falha da monoterapia inicial (MTX, LEF, SSZ, HCQ/cloroquina), isto é, de persistência da atividade de doença de acordo com a meta terapêutica, após 3 meses de tratamento otimizado (dose máxima tolerada e adesão adequada) do medicamento usado na 1ª linha, passa-se para troca simples de MMCDs ou a terapia com a combinação dupla ou tripla de MMCDs. As associações de medicamentos MMCDs mais comumente recomendadas são MTX ou LEF com HCQ/cloroquina ou MTX ou LEF com SSZ. A tripla terapia pode ser realizada com a combinação de metotrexato com HCQ/cloroquina e sulfassalazina. Após o uso de pelo menos dois esquemas terapêuticos na primeira etapa por no mínimo 3 meses cada um e havendo persistência da atividade da doença conforme avaliação por meio do CDAI, utiliza-se um medicamento modificador do curso da doença biológicos (MMCDbio) como abatacepte, adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe, infliximabe, rituximabe, tocilizumabe e o uso de medicamentos modificadores do curso da doença alvo específico (MMCDsae) como baricitinibe ou tofacitinibe. O MMCDbio anti-TNF (certolizumabe pegol, golimumabe, infliximabe, etanercepte e adalimumabe) e os não anti-TNF (tocilizumabe e abatacepte), deve ser usado em associação com o MTX, exceto no caso de contraindicação; neste caso, pode ser considerada a associação com outro MMCDs (LEF e SSZ). O uso do RTX deve ser reservado somente aos indivíduos com contraindicação absoluta, toxicidade ou falha terapêutica a todos os MMCDbio anti-TNF e também ao abatacepte e tocilizumabe, bem como aos MMCDsae. Para os casos de pacientes já em tratamento com MMCDbio e com resposta adequada, o uso do mesmo fármaco deve ser mantido, não sendo recomendada sua troca por outro MMCDbio. O tofacitinibe e o baricitinibe têm como vantagens a possibilidade de ser usado por via oral e não necessitar de refrigeração para armazenamento. Tanto o tofacitinibe como o baricitinibe podem ser usados em monoterapia ou

em associação com o MTX, exceto no caso de contraindicação.

- Terceira etapa: após pelo menos 3 meses da segunda etapa terapêutica, e havendo persistência da atividade da doença conforme avaliação por meio do ICAD, ou toxicidade inaceitável ao medicamento utilizado nessa etapa, pode-se prescrever outro MMCDbio (anti-TNF ou não anti-TNF) ou MMCDsae (baricitinibe ou tofacitinibe), desde que o medicamento selecionado não tenha sido usado anteriormente. Se possível, o medicamento selecionado deve ser associado a um MMCDs, preferencialmente o MTX.

No início de tratamento e nas substituições terapêuticas, exceto em casos em que haja contraindicação, não há preferência por um MMCDbio frente a outro ou MMCDsae (baricitinibe ou tofacitinibe), uma vez que todos possuem efetividade clínica semelhante. A administração dos MMCDbio deverá ser procedida preferencialmente em centros de referência para aplicação, com vistas à maior racionalidade do uso e ao monitoramento da efetividade desses medicamentos. A troca de um MMCDbio por outro MMCDbio em paciente que vem respondendo adequadamente à terapia deve ser realizada de acordo com o fluxo de tratamento do PCDT de SUS. A prescrição de medicamentos biológicos dependerá da disponibilidade dos medicamentos da Assistência Farmacêutica no âmbito do SUS. A ANS no rol de procedimentos e eventos em saúde dispõe da cobertura obrigatória para pacientes com AR que apresentem persistência da atividade da doença, conforme um índice ICAD, após falha ao tratamento com o uso de pelo menos dois esquemas terapêuticos com medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos MMCDs, por, no mínimo, 3 meses cada um de terapia imunobiológica endovenosa, intramuscular ou subcutânea (com diretriz de utilização).

Historicamente, os imunossupressores como a azatioprina e a ciclosporina são usados no tratamento de manutenção da AR, pois

são são efetivos na modificação do curso natural da doença, mas estão associados a significativa incidência de eventos adversos, em especial devido à imunossupressão. Em qualquer das etapas e linhas para o tratamento dos pacientes com AR, glicocorticoides ou anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) podem ser prescritos para o controle sintomático, tendo sempre em mente o uso da menor dose pelo menor tempo possível. No SUS os AINES disponíveis são o ibuprofeno e naproxeno. **O uso crônico desses medicamentos indica que a atividade da AR não está adequadamente controlada com os MMCD sintéticos ou biológicos sendo assim, é preciso reavaliar o tratamento.** Esses medicamentos estão associados a sintomas do trato gastrointestinal, incluindo náusea, gastrite e dispepsia, podendo-se também observar hemorragia digestiva com seu uso prolongado. **Seu uso deve ser reservado para alívio sintomático enquanto são aguardados os efeitos dos MMCD sintéticos ou biológicos.** Esses dois AINE possuem perfil de eficácia e segurança semelhante, com a vantagem do naproxeno possuir meia vida mais longa, permitindo uma posologia mais conveniente. Em pacientes com **AR de início recente de moderada ou alta atividade, podem ser empregados AINE e glicocorticoide em baixas doses (≤ 10 mg/dia) por curtos períodos (< 3 meses) como “ponte” para o início do efeito do(s) MMCDs** durante o tratamento. Não se deve adicionar glicocorticoide por longos períodos quando em tratamento com MMCDs. Quanto ao uso de glicocorticoide, tanto a prednisona quanto a prednisolona podem ser usadas. Geralmente, usa-se a prednisona devido à sua apresentação em comprimidos. A prednisolona está disponível em solução oral e é preferível em caso de pacientes com disfunção hepática, uma vez que não é metabolizada no fígado.

Pacientes com AR estabelecida de moderada ou alta atividade e em surto agudo da doença, pode ser empregado glicocorticoide na menor dose e no menor período possível devido ao risco alto de efeitos adversos. O uso de corticoide em baixas doses durante período

prolongado em situações nas quais o paciente permanece sintomático durante a fase de ajuste do MMCD estaria indicado em casos particulares por decisão compartilhada entre o médico e o paciente. **Evitar adicionar glicocorticoides em altas doses, exceto em manifestações extra-articulares que trazem risco à vida ou perda de função orgânica** (por exemplo: vasculite, neurite, pneumonite). **Nesses casos, é necessária a atenção hospitalar especializada, com o tratamento de pulsoterapia com metilprednisolona por via intravenosa; em alguns casos, podendo ser necessária a individualização de terapia, com o uso de imunossupressores como ciclofosfamida, azatioprina ou ciclosporina.**

O fármaco **Tofacitinibe, comercializado, exclusivamente, pelo nome comercial XELJANZ, é indicado para o tratamento de pacientes adultos com AR ativa moderada a grave que apresentaram uma resposta inadequada a um ou mais MMCDs em monoterapia ou em combinação com metotrexato ou outros MMCDs não biológicos. A dose recomendada é 5 mg, administrada duas vezes ao dia. Tem como contraindicações hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes; tuberculose sem tratamento; infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico; infecção fúngica ameaçadora à vida; infecção por herpes zóster ativa; hepatites B ou C agudas; elevação de aminotransferases/transaminases igual ou 3 vezes acima do limite superior da normalidade; contagem total de neutrófilos inferior a 1.000/mm³; contagem total de plaquetas inferior a 50.000/mm³; risco iminente de perfuração intestinal. Tem seu uso aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), e foi recomendada sua incorporação ao SUS pela Comissão Nacional de Tecnologias do SUS (CONITEC), desde 2016. Este medicamento possui mecanismo de ação diferente e é administrado por via oral, apresentando maior comodidade posológica.** A partir da publicação da decisão pela incorporação em tecnologia em saúde, as áreas técnicas do Ministério da Saúde terão prazo máximo de 180 dias para efetivar a oferta

ao SUS. **Não só o tofacitinibe mas o tratamento da Artrite Reumatóide está previsto no âmbito do SUS por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), cujo fornecimento dos medicamentos diretamente à população está sob a responsabilidade do ente estadual. O fornecimento desses medicamentos ocorre por meio de formalização de processo de aquisição de medicamento de alto custo, em nome do usuário, em uma Superintendência ou Gerência Regional de Saúde do estado.**

Conclusão: o caso em tela, refere a **paciente de 48 anos, com AR, desde os 27 anos**, quando já evoluiu com **poliartrite de mãos, punhos, cotovelos, joelhos e tornozelos**. Apresenta com **FR altos e títulos de CCP positivos**. Já fez uso de **MTX e AINH evoluindo com piora e intolerância ao MTX, trocado por leflunomida**. Devido a **atividade da doença**, necessitou **uso de imunobiológicos anti-TNFs (adalimumabe, seguido de ertanercept)**, com resposta por 1 ano, porém cursou com **recidiva**. Iniciado **RTX sem resposta favorável**, introduzido **actemra**, com **estabilidade do quadro por mais 1 ano**, quando apresentou **recorrência do quadro articular**. Trocado por **orência**, boa resposta durante 2 anos, mas **atualmente apresenta poliartrite (MCFs, punhos, cotovelos, tornozelos MTFs)**, **DAS28:6,89 e CDAI:47**. Solicitado **troca de biológico para tofacitinibe 5mg BID via oral por refratariedade do quadro**.

A **AR é uma doença inflamatória crônica de etiologia desconhecida, que causa destruição articular irreversível pela proliferação de macrófagos e fibroblastos na membrana sinovial após estímulo possivelmente autoimune ou infeccioso**. Seu diagnóstico é feito baseado em **achados clínicos e exames complementares**, devendo incluir o **tempo de evolução da artrite, a presença de autoanticorpos, a elevação de provas de atividade inflamatória (proteína C reativa-PCR e velocidade de hemossedimentação-VHS) e alterações em exames de imagem**. Nenhum exame isolado, seja laboratorial, de imagem ou histopatológico, confirma o diagnóstico. **Clinicamente, os pacientes**

apresentam **poliartrite simétrica e aditiva, artralgia, rigidez matinal e exames laboratoriais de atividade inflamatória aumentados. Em fases tardias, surgem deformidades.** Quando surgem **sintomas neurológicos**, como parestesias periféricas ou perda do controle esfinteriano, a **mortalidade é de 50% em 1 ano.** As **manifestações extra-articulares** (nódulos reumatóides, vasculite, derrame pleural, escleromalacia perfurante e episclerite) **se correlacionam com pior prognóstico.** Estas **manifestações extra-articulares, pode cursar com lesões de múltiplos órgãos e além da perda de capacidade funcional, reduzir a expectativa de vida, com aumento de mortalidade por doenças cardiovasculares, infecções e neoplasias, demonstrando gravidade da doença.** Assim, as **consequências da AR são: piora da qualidade de vida, incapacidade funcional, perda de produtividade e altos custos sociais.**

O tratamento da AR nas últimas décadas passou por grandes e impactantes mudanças que contribuíram significativamente para o **diagnóstico precoce, monitoramento da atividade da doença e o tratamento oportuno nas suas fases iniciais, reduzindo a destruição articular e melhorando os resultados terapêuticos.** Inúmeras terapias biológicas direcionadas para alvos específicos têm adicionado mais opções terapêuticas para os doentes que se tornam refratários a tratamentos anteriores. **De acordo com os protocolos incluindo PCDT da AR do SUS, o tratamento dos pacientes com AR independentemente da fase da doença, deve ser acompanhado por equipe multidisciplinar e objetiva a remissão da atividade da doença, sendo aceitável a baixa atividade em casos específicos, sendo recomendado uso da metaterapêutica.** Deve-se observar sempre o balanço entre custos e benefícios, disponibilidade das drogas, condições de armazenamento, existência de centros de infusão, facilidade de acesso e educação do paciente. **Sendo uma doença crônica seu tratamento é eletivo incluindo medidas medicamentosas e não medicamentosas. O tratamento não medicamentoso inclui a educação do paciente e de sua família, terapia**

ocupacional, exercícios, fisioterapia, apoio psicossocial e cirurgia.

O tratamento medicamentoso inclui uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), glicocorticoides, imunossupressores e MMCD sintéticos e biológicos. O uso seguro desses fármacos exige o conhecimento de suas contraindicações absolutas. As seguintes etapas e linhas terapêuticas são preconizadas:

- Primeira etapa MMCDs: MTX, LEF, SSZ, cloroquina e HCQ, sendo na 1a LINHA o MTX em monoterapia a primeira escolha terapêutica. Na impossibilidade de uso do MTX por toxicidade, deve-se usar, preferencialmente em monoterapia, a LEF ou SSZ, sendo a terapia isolada com HCQ/cloroquina pouco efetiva. O MTX está associado a alta taxa de toxicidade hepática e gastrointestinal, podendo levar à suspensão do tratamento em aproximadamente 30% dos casos.
- Segunda linha: em caso de falha da monoterapia inicial (MTX, LEF, SSZ, HCQ/cloroquina), isto é, de persistência da atividade de doença, após 3 meses de tratamento otimizado do medicamento usado na 1a linha, passa-se para troca simples de MMCDs ou a terapia com a combinação dupla ou tripla de MMCDs. As associações de medicamentos MMCDs mais comumente recomendadas são MTX ou LEF com HCQ/cloroquina ou MTX ou LEF com SSZ. Após o uso de pelo menos dois esquemas terapêuticos na primeira etapa por no mínimo 3 meses cada um e havendo persistência da atividade da doença conforme avaliação por meio do CDAI, utiliza-se um MMCDbio como abatacepte, adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe, infliximabe, rituximabe, tocilizumabe e o uso de MMCDsae como baricitinibe ou tofacitinibe. O MMCDbio anti-TNF (certolizumabe pegol, golimumabe, infliximabe, etanercepte e adalimumabe) e os não anti-TNF (tocilizumabe e abatacepte), deve ser usado em associação com o MTX, exceto no caso de contra-indicação; neste caso, pode ser considerada a associação com outro

MMCDs (LEF eSSZ). O uso do RTX deve ser reservado somente aos indivíduos com contraindicação absoluta, toxicidade ou falha terapêutica a todos os MMCDbio anti-TNF e também ao abatacepte e tocilizumabe, bem como aos MMCDsae. Para os casos de pacientes já em tratamento com MMCDbio e com resposta adequada, o uso do mesmo fármaco deve ser mantido, não sendo recomendada sua troca por outro MMCDbio. O tofacitinibe e o baricitibe têm como vantagens a possibilidade de ser usado por via oral e não necessitar de refrigeração para armazenamento. Tanto o tofacitinibe como o baricitinibe podem ser usados em monoterapia ou em associação com o MTX, exceto no caso de contraindicação.

- **Terceira etapa: após pelo menos 3 meses da segunda etapa terapêutica, e havendo persistência da atividade da doença conforme avaliação por meio do ICAD, ou toxicidade inaceitável ao medicamento utilizado nessa etapa, pode-se prescrever outro MMCDbio (anti-TNF ou não anti-TNF) ou MMCDsae (baricitinibe ou tofacitinibe), desde que o medicamento selecionado não tenha sido usado anteriormente. Se possível, o medicamento selecionado deve ser associado a um MMCDs, preferencialmente o MTX.**

A troca de um MMCDbio por outro MMCDbio em paciente que vem respondendo adequadamente à terapia deve ser realizada de acordo com o fluxo de tratamento deste PCDT. A prescrição de medicamentos biológicos dependerá da disponibilidade dos medicamentos da Assistência Farmacêutica no âmbito do SUS.

O Tofacitinibe, é indicado pela ANVISA e protocolos nacionais e internacionais para o tratamento de pacientes adultos com AR ativa moderada a grave que apresentaram uma resposta inadequada a um ou mais MMCDs em monoterapia ou em combinação com metotrexato ou outros MMCDs não biológicos. A dose recomendada é 5 mg, administrada duas vezes ao dia. Tem como contraindicações

hipersensibilidade conhecida ao medicamento, componentes ou classe; tuberculose sem tratamento; infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico; infecção fúngica ameaçadora à vida; infecção por herpes zóster ativa; hepatites B ou C agudas; elevação de aminotransferases/transaminases igual ou 3 vezes acima do limite superior da normalidade; contagem total de neutrófilos inferior a $1.000/\text{mm}^3$; contagem total de plaquetas inferior a $50.000/\text{mm}^3$; risco iminente de perfuração intestinal. Possui mecanismo de ação diferente e pode ser administrado por via oral, apresentando maior comodidade posológica. Sua incorporação ao SUS foi recomendada pela CONITEC, desde 2016 no PCDT do SUS sendo dispensado por meio do CEAF, cujo fornecimento dos medicamentos diretamente à população está sob a responsabilidade do ente estadual. Na ANS no rol de procedimentos e eventos em saúde dispõe da cobertura obrigatória para pacientes com AR que apresentem persistência da atividade da doença, conforme um índice ICAD, após falha ao tratamento com o uso de pelo menos dois esquemas terapêuticos com medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos (MMCDs), por, no mínimo, 3 meses cada um de terapia imunobiológica endovenosa, intramuscular ou subcutânea (com diretriz de utilização).

IV – REFERÊNCIAS:

1. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria nº 8, 1º de Fevereiro de 2017. Torna pública a decisão de incorporar o citrato de tofacitinibe para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2017/prt0008_01_02_2017.html.
2. Mota LMHD, Kakehasi AM, Gomides APM, Duarte ALBP, Cruz BA, Brenol CV, de Albuquerque CP, Castelar Pinheiro GDR, Laurindo IMM,

Pereira IA, Bertolo MB, Ubirajara Silva de Souza MPG, de Freitas MVC, Louzada-Júnior P, Xavier RM, Giorgi RDN. 2017 recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. **Adv Rheumatol.** 2018; 58(2):1-17. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/adr/a/HYbD45fZzrCq84gkcTKMvDg/?format=pdf&lang=en>.

<https://www.scielo.br/j/adr/a/HYbD45fZzrCq84gkcTKMvDg/?format=pdf&lang=en>.

3. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia I e IE em S. Portaria Conjunta n^o 5, de 16 de março de 2020. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide e Artrite Idiopática Juvenil. 2020; Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/saes/2020/poc0005_20_03_2020.html.

4. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIIE. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde - DGITIS. Coordenação Geral de Gestão de Incorporação de Tecnologias em Saúde - CGGITI. Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CPCDT. Relatório de recomendação. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. Brasília, 2020. 194p. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2020/relatrio_artrite_reumatoide_cp_21_2020.pdf

5. Bonfiglioli KR, da Mota LMH, de Medeiros Ribeiro AC, Kakehasi AM, Laurindo IMM, Giorgi RDN, Duarte ALBP, Reis APMG, Ubirajara E Silva de Souza MPG, Brenol CV, da Rocha Castelar Pinheiro G, de Albuquerque CP, de Moura Castro CH, Pinto GLB, Verztman JF, Muniz LF, Bertolo MB, da Costa Pinto MR, Louzada Júnior P, Cruz VA, Pereira IA, de Freitas MVC, Cruz BA, Paiva E, Monticielo O, Provenza JR, Xavier RM. Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the use of JAK inhibitors in the management of rheumatoid arthritis. **Adv Rheumatol.**

2021 Nov 24;61(1):70. Disponível em
<https://www.scielo.br/j/adr/a/jB43KyZqXxZGPSMrnLj6CNw/>

6. Palmroth M, Kuuliala K, Peltomaa R, Virtanen A, Kuuliala A, Kurttila A, Kinnunen A, Leirisalo-Repo M, Silvennoinen O, Isomäki P. Tofacitinib Suppresses Several JAK-STAT Pathways in Rheumatoid Arthritis *In Vivo* and Baseline Signaling Profile Associates With Treatment Response. **Front Immunol.** 2021;24(12):738481. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8498592/pdf/fimmu-12-738481.pdf>.

7. Agência Nacional de Saúde Suplementar Anexoll. Diretrizes de Utilização para Cobertura de Procedimentos na Saúde Suplementar. (RN 465/2021 e suas alterações). Brasília, 2023. Disponível em: https://www.postalsaude.saude.com.br/wp-content/uploads/2023/03/Anexo_II_DUT_2021_RN_465_2021_tea.br_RN473_RN477_RN478_RN480_RN513_RN536_RN537_RN538_RN539_RN540_RN541_RN542_RN544_546_550_553_571v2_575_576_1.pdf.

V – DATA:

04/07/2023 NATJUS – TJMG