

**NOTA TÉCNICA 5062****IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO**

**CÂMARA/VARA:** 3ª Unidade Jurisdicional da Fazenda Pública do Juizado Especial 35º JD

**COMARCA:** Belo Horizonte

**I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:**

**IDADE:** 25 anos

**PEDIDO DA AÇÃO:** UPADACITINIBE

**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** L20

**FINALIDADE / INDICAÇÃO:** Paciente respondeu de forma importante 48h após início do tratamento de amostra grátis de rinvog (upadacitinibe) com alívio do prurido e após 5º dia, das lesões cutâneas, com melhora acentuada qualidade de vida.

**REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRMMG-21150

**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2024.0005062

**II – PERGUNTAS DO JUÍZO:**

Solicita parecer sobre o pedido formulado na inicial, fixado o prazo de 5 (cinco) dias para resposta.

### **III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:**

A dermatite atópica (DA) é uma doença inflamatória cutânea crônica de etiologia multifatorial que se manifesta clinicamente sob a forma de eczema. As pessoas afetadas apresentam, em geral, antecedente pessoal ou familiar de atopia. O eczema é caracterizado por eritema mal definido, edema e vesículas no estágio agudo e, no estágio crônico, por placa eritematosa bem definida, descamativa e com grau variável de liquenificação. O termo eczema atópico é aceito como sinônimo de DA. Os pacientes com DA compartilham as características de xerodermia (pele seca) e limiar diminuído para prurido. O eczema ocorre de maneira cíclica durante a infância, podendo prolongar-se até a fase adulta. Em alguns pacientes, o prurido é constante e incontrolável, sendo um dos fatores responsáveis pela diminuição da qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares. Os indivíduos atópicos apresentam predisposição hereditária para desenvolver resposta de hipersensibilidade imediata mediada por anticorpos da classe IgE. Neste contexto, a presença de eczemas em topografia característica, o prurido, a história pessoal ou familiar de asma, rinite alérgica e conjuntivite, e/ou DA e o caráter recidivante das lesões durante a infância são os critérios maiores para o diagnóstico de DA.

**Epidemiologia** A prevalência da DA aumentou nas últimas três décadas. Embora possa se manifestar em qualquer período etário, 60% dos casos de DA ocorrem no primeiro ano de vida. A DA assume forma leve em 80% das crianças acometidas, e em 70% dos casos há melhora gradual até o final da infância. No primeiro ano de vida, a prevalência de diagnóstico médico de DA, em países da Europa e América Central, foi avaliada como parte do International Study of Wheezing in Infants (Estudio Internacional de Sibilancia en el Lactente, EISL). Observou-se variação ampla das taxas encontradas: 10,6% (Valência, Espanha) a 28,2% (San Pedro Sula, Honduras). Os valores médios obtidos na América Central foram significativamente mais elevados quando comparados aos da Europa: 18,2% e 14,2%, respectivamente. A

história familiar de DA foi o principal fator associado à expressão da doença. Dados mundiais sobre a prevalência da DA foram obtidos pela primeira vez pelo International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Neste estudo foram avaliados escolares (6 e 7 anos de idade) e adolescentes (13 e 14 anos) de 153 centros localizados em 56 países. A resposta afirmativa à questão sobre presença de lesões eczematosas, pruriginosas e que acometiam áreas específicas do corpo caracterizou o diagnóstico de eczema flexural, quesito com elevada especificidade para o diagnóstico de DA. Os resultados observados mostraram-se variáveis, oscilando entre 1,5% (Irã) e 20,9% (Suécia) para os escolares, e entre 1,3% (China) e 19,4% (Etiópia) para os adolescentes. Na América Latina e no Brasil, os valores foram intermediários. No Brasil, a prevalência média de eczema flexural foi 6,8% para os escolares, e 4,7% para os adolescentes. Em todas as localidades a prevalência de DA foi maior entre os escolares. O diagnóstico de DA é essencialmente clínico. O principal sintoma da doença é o prurido que associado às características clínicas, determinam o diagnóstico. A cronicidade, as recidivas, o aspecto de distribuição das lesões conforme a idade e o comprometimento da qualidade de vida do paciente são importantes tanto para o diagnóstico quanto para a classificação da gravidade da doença, que apresenta vários métodos de classificação. O prurido causa distúrbios de sono e irritabilidade, e pode ser agravado por vários fatores, como calor, suor, banhos, atividades físicas, mudanças de temperatura ambiente, alterações de humor ou atividades que ocasionem estresse na criança, e uso de roupas de lã ou sintéticas. O diagnóstico de DA é clínico e baseado na história completa e detalhada e nos sinais observados no exame físico. A biópsia cutânea é de pouca utilidade, e realizada eventualmente se houver dúvida diagnóstica. As características observadas são espongiose, formação de vesículas, exocitose de linfócitos, paraceratose, e, eventualmente, acantose. A derme apresenta infiltrado linfocitário, e a eosinofilia tissular é variável. O avanço nos conhecimentos sobre a etiopatogenia da dermatite atópica (DA) proporcionou a aquisição de novos compostos, assim como o fortalecimento de

outros mais antigos usados na abordagem terapêutica de pacientes com DA.

### **Fototerapia**

**Em pacientes com prurido difuso que não é controlado apenas com terapia tópica, outras opções de tratamento falharam ou são inadequadas, a fototerapia pode ser uma opção terapêutica para pacientes que não estejam em uso de ciclosporina (contraindicado o uso concomitante)<sup>4</sup>. Pode incluir luz ultravioleta A (UVA) banda estreita, luz ultravioleta B (UVB), ou uma combinação de psoraleno em conjunto com UVA (PUVA)<sup>3,29</sup>. Espera-se que a fototerapia possa melhorar os sinais clínicos, reduzir o prurido e a colonização de bactérias, poupando o uso de esteroides. Um fator limitante para seu uso é a falta de adesão ao tratamento a longo prazo<sup>29</sup>. A PUVA e a UVB são contraindicadas em pacientes com xeroderma pigmentoso, albinismo e este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. dermatoses fotossensíveis (como lúpus eritematoso sistêmico); história de melanoma ou múltiplos cânceres não melanóticos de pele <sup>29</sup>. A fototerapia está disponível no SUS para outras indicações, mas não foi avaliada para DA, assim não está recomendada no protocolo da CONITEC**

### **Ciclosporina**

A ciclosporina A (CyA) é um polipeptídeo cíclico lipofílico que inibe as vias dependentes da calcineurina, resultando em níveis reduzidos de várias citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-2 e IFN- $\gamma$ , e promove a inibição da ativação de células T. A CyA é muito eficaz e frequentemente utilizada na DA, tanto em crianças como em adultos, na dose de 3-5 mg/kg/ dia, dividida em duas doses diárias (manhã e noite). Após seis semanas, esta dose pode ser reduzida para 2,5-3 mg/kg (fase de manutenção), e a duração de tratamento varia entre três meses e um ano. Estudo de metanálise demonstrou ter a CyA eficácia relativa de 55% de melhora na gravidade da

doença após seis a oito semanas de tratamento, sem diferenças entre adultos e crianças, mas a tolerabilidade mostrou-se melhor em crianças. A CyA é a única substância aprovada para o tratamento sistêmico da DA em adultos em muitos países. Estudo de revisão sistemática recente recomendou a CyA como tratamento de primeira linha e de curto prazo para DA moderada a grave, em que a terapêutica convencional foi ineficaz ou inapropriada. O monitoramento da função renal e da pressão arterial é imprescindível, e havendo alterações laboratoriais ou aumento da pressão arterial, a CyA deve ser interrompida, ou sua dose reduzida. Em crianças, deve considerar-se que as vacinas podem não ser eficazes durante o seu uso, decorrente da imunossupressão.

### Metotrexato

O metotrexato (MTX) é um antagonista do ácido fólico que ao interferir na síntese de purinas e pirimidinas reduz a quimiotaxia e produção de citocinas por linfócitos, além de induzir a apoptose destas células. É amplamente utilizado no tratamento da psoríase, porém sua ação no controle da DA refratária é limitada pela escassez de publicações, especialmente na faixa etária pediátrica. Estudos recentes avaliando o MTX em crianças e adolescentes com DA grave demonstraram um bom perfil de segurança, além de eficácia clínica comparável à ciclosporina. As doses iniciais (5 a 10 mg/semana) e de manutenção (7,5 a 25 mg/semana) variam de acordo com a faixa etária e resposta terapêutica. O MTX pode ser administrado por formulação oral ou por via intramuscular, sempre com suplementação semanal de ácido fólico (5 mg) durante o tratamento. Náuseas e elevação das enzimas hepáticas são os efeitos colaterais mais comuns, revertidos com a interrupção do tratamento.

### Azatioprina

A azatioprina (AZA) bloqueia a síntese de RNA e DNA e inibe assim a proliferação de células T e B66. Tem sido utilizada no tratamento de DA grave. Há evidências de sua eficácia na redução dos sintomas cutâneos,

redução do prurido e perda de sono, diminuindo a colonização por estafilococos. Foi recomendada como opção terapêutica de segunda linha para DA moderada a grave. A AZA pode causar efeitos colaterais graves, incluindo distúrbios gastrintestinais, disfunção hepática e leucopenia. Os efeitos mielossupressores da AZA aparecem por deficiência parcial ou total da atividade da tiopurina metiltransferase (TPMT). Antes da introdução da AZA é importante aferir a concentração de TPMT e/ou genotipagem. A dose recomendada de AZA para indicações dermatológicas é de 1 a 3 mg/kg/ dia, mas o benefício pode não ser aparente até dois a três meses após o início de tratamento. Monitoramento laboratorial é imperioso durante o tratamento com AZA. Em crianças com DA grave e níveis normais de TPMT antes do início do tratamento, não observouse mielossupressão empregando-se a dose de 2,5- 3,5 mg/kg. Pacientes adultos com DA, nos quais a dose de AZA foi adaptada à atividade de TPMT, mostraram melhora semelhante em relação aos pacientes com atividade normal de TPMT recebendo 2,5 mg/kg de azatioprina.

#### Micofenolato mofetil

O micofenolato mofetil (MFM) é um inibidor da biossíntese de purinas com atividade imunossupressora utilizado na DA refratária a outros tratamentos. A sua utilidade e bom perfil de segurança têm sido documentados em crianças com DA grave, porém, assim como MTX, permanece como opção terapêutica de terceira linha em razão dos poucos estudos de eficácia em larga escala. Interferon gama (INF-g) Apesar de bons resultados em ensaios não controlados, no contexto atual de tratamento da DA, o IFN-g tem sido cada vez menos indicado em função do surgimento de medicações alternativas com maior eficácia clínica, menor incidência de efeitos colaterais e custo.

#### Imunoglobulina intravenosa

A administração de doses elevadas de imunoglobulina intravenosa mostrou melhora clínica transitória em crianças com DA refratária à terapia

imunossupressora sistêmica. Apesar do bom perfil de segurança e melhora na qualidade de vida, a generalização destes resultados é limitada em função da falta de controles e o pequeno número de pacientes envolvidos nestes estudos. Imunobiológicos os agentes imunobiológicos (biológicos) representam um grupo terapêutico relativamente novo no tratamento da DA refratária a outros medicamentos sistêmicos.

### **Upadacitinibe**

O upadacitinibe é um fármaco imunossupressor que inibe de maneira reversível a enzima Janus Quinase 1 (JAK1). As Janus Quinases são enzimas intracelulares envolvidas na ativação de células imunológicas. Assim, sua inibição pode reduzir a resposta imunológica do indivíduo e, portanto, ter efeitos benéficos no tratamento de doenças autoimunes ou alérgicas. O upadacitinibe pode ser usado em casos de surtos sazonais, relacionados ao stress emocional, e quando os imunobiológicos utilizados anteriormente não são eficazes. **O upadacitinibe pode reduzir os sintomas da DA**, como a comichão e a dermatite, e prevenir as suas exacerbações. Um estudo mostrou que os pacientes com DA moderada a grave podem alcançar simultaneamente pouca ou nenhuma comichão. No entanto, outros estudos relataram mais casos de eczema herpético em pacientes que tomaram upadacitinibe do que em pacientes que tomaram um placebo. O upadacitinibe é contraindicado durante a gravidez. Se uma paciente engravidar enquanto estiver a tomar upadacitinibe, os pais devem ser informados do potencial risco para o feto. O uso do upadacitinibe no tratamento de adultos e adolescentes com dermatite atópica moderada a grave foi avaliado por alguns estudos randomizados multicêntricos. Os estudos Measure Up 1 e Measure Up 2 compararam o upadacitinibe (15mg ou 30mg ao dia) versus placebo ( ou seja não fazer nada ). Seus resultados mostraram que mais pessoas nos grupos upadacitinibe alcançaram o desfecho primário (melhora de pelo menos 75% no escore de atividade EASI - EASI 75) e melhora significativa no prurido em relação aos pacientes do grupo placebo.

#### IV – CONCLUSÃO

- ✓ Existe PCDT para o tratamento da DA na CONITEC
- ✓ A terapia sollicitada não está disponível SUS
- ✓ Não estão descritos que todos medicamentos disponíveis no SUS foram utilizados no caso em tela
- ✓ Os estudos Measure Up 1 e Measure Up 2 compararam o upadacitinibe (15mg ou 30mg ao dia) versus placebo (ou seja, não fazer nada). Seus resultados **mostraram que mais pessoas nos grupos upadacitinibe alcançaram** (no grupo placebo também se observou melhora) o desfecho primário (melhora de pelo menos 75% no escore de atividade EASI - EASI 75) e melhora significativa no prurido em relação aos pacientes do grupo placebo
- ✓ Ou seja, até com placebo é possível melhora dos sintomas.
- ✓ Não existem dados para recomendar a tecnologia no caso em tela

#### V – REFERÊNCIAS:

- ✓ CONITEC Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Dermatite Atópica - Março 2023
- ✓ ANTUNES, Adriana A., SOLÉ, Dirceu, CARVALHO, Vânia O., et al. Guia prático de atualização em dermatite atópica-Parte I: etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. Brazilian Journal Allergy and Immunology, 2017, vol. 1, no 2, p. 131-156.

#### VI – DATA: 26/08/2024

NATJUS TJMG