

NOTA TÉCNICA: 8154**IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO****CÂMARA/VARA:** VARA ÚNICA**COMARCA:** Resplendor**I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:****IDADE:** 09 anos**PEDIDO DA AÇÃO:** DUPILUMABE (DUPIXENTE)**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** Esofagite Eosinofílica**FINALIDADE / INDICAÇÃO:****REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRMMG-5630**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2025.0008154**II – PERGUNTAS DO JUÍZO:**

Trata-se de Ação Civil Pública com pedido de tutela de urgência ajuizada pelo Ministério Público do Estado de Minas Gerais em face do Estado de Minas Gerais, visando compelir o ente estadual a fornecer, de forma contínua e gratuita, o medicamento Dupilumabe ao Paciente menor, diagnosticado com esofagite eosinofílica (CID K20.0), conforme laudos médicos acostados aos autos.

Antes da apreciação do pedido liminar, reputo imprescindível a obtenção de subsídios técnicos para melhor avaliar a necessidade, adequação e eficácia do tratamento prescrito, em consonância com os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas do SUS, bem como com a medicina baseada em evidências.

Dessa forma, determino a imediata solicitação de avaliação técnica ao NATJUS/MG – Núcleo de Apoio Técnico do Poder Judiciário, com

urgência. Deverá ser encaminhada cópia integral da petição inicial e dos documentos que a instruem."

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

A esofagite eosinofílica é uma doença alérgica de longa duração em que o esôfago fica inflamado, o que pode provocar dificuldade em engolir, vômitos, azia e dores no peito e no estômago. As partículas presentes nos alimentos ou no ar fazem com que o sistema imunitário inicie uma reação alérgica e produza células imunitárias, chamadas eosinófilos. Estas acumulam-se no esôfago, o tubo que liga a boca ao estômago. A esofagite eosinofílica foi identificada pela primeira vez nos anos 90 e, desde então, tem sido reconhecida como uma doença digestiva importante. Não se sabe o que a causa, mas pode estar relacionada com uma combinação entre genética e fatores ambientais. As pessoas com esofagite eosinofílica tendem a ter também outras alergias. Atualmente, não existe cura para a esofagite eosinofílica, pelo que é necessário um tratamento a longo prazo. Os tratamentos habituais incluem dietas, dilatação do esôfago e medicamentos como corticosteroides, medicamentos biológicos e medicamentos inibidores da bomba de prótons.

- **Dupilumabe:**

O dupilumabe é um medicamento biológico que pode ser usado em pacientes com EoE, especialmente em casos mais graves ou quando outras terapias não são eficazes.

O Dupilumabe é um anticorpo monoclonal IgG4 recombinante humano que inibe a sinalização da interleucina-4 e interleucina-13 ligando-se especificamente à subunidade IL-4R α compartilhada pelos complexos de receptores IL-4 e IL-13. DUPIXENT[®] inibe a sinalização da IL-4 através do receptor Tipo I (IL-4R α / γ c), e ambas sinalizações IL-4 e IL13 através do receptor Tipo II (IL-4R α /IL-13R α). IL-4 e IL-13 são citocinas Tipo 2 (incluindo Th2) envolvidas na doença atópica. As principais evidências do

dupilumabe vieram de quatro ensaios clínicos: 2 em monoterapia com dupilumabe (SOLO-1 e SOLO-2) e 2 em dupilumabe mais corticosteróides tópicos, conforme necessário (CAFÉ e CHRONOS). Nenhum contra ciclosporina, a medicação mais eficaz. Todos os pacientes tiveram os melhores cuidados de suporte. Os especialistas clínicos explicaram que é provável que o dupilumab seja oferecido juntamente com corticosteróides tópicos. Portanto, o comitê concordou em se concentrar nas evidências da "terapia combinada" de dupilumabe com corticosteróides tópicos. CAFÉ e CHRONOS foram ensaios randomizados, duplo-cegos, que incluíram um total de 1.065 pacientes com dermatite atópica crônica moderada a grave há pelo menos três anos, que não eram controlados com medicamentos tópicos por pelo menos 6 meses. Os pacientes podem ou não ter recebido terapia imunossupressora. Os ensaios compararam 2 doses de dupilumab (300 mg por semana [sem licença] ou 300 mg a cada duas semanas [licenciado]) com placebo. Os endpoints primários foram avaliados no final do 'período de indução' (ou seja, 16 semanas após o início do tratamento): CHRONOS (pontos finais co-primários): pelo menos uma redução de 75% no escore EASI desde o início do tratamento (EASI 75) e uma classificação de 'clara' (pontuação 0) ou 'quase clara' (pontuação 1) na Avaliação Global dos Investigadores e pelo menos uma melhoria de 2 pontos em relação à linha de base. CAFÉ: EASI 75. Os pacientes em CHRONOS tiveram 36 semanas adicionais de tratamento. As taxas de custo-efetividade incrementais para dupilumabe mais corticosteróides tópicos, conforme necessário, comparadas apenas aos melhores cuidados de suporte no caso base revisado da empresa e nas análises de sensibilidade variaram de £ 27.410 a £ 28.495 por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY). **O comitê do NICE concluiu que o dupilumabe mais corticosteróides tópicos é um uso econômico dos recursos do NHS para o tratamento da dermatite atópica que não respondeu a outras terapias sistêmicas, como ciclosporina, metotrexato, azatioprina e micofenolato de mofetil, ou quando essas opções são contra-indicadas ou não são toleradas .** A imunossupressão

sistêmica é recurso adotado em pacientes com DA grave e refratária à terapêutica habitual. Até o momento, entre as drogas habitualmente prescritas para este fim, apenas a ciclosporina é aprovada no Brasil. Deste modo, uma parcela significativa de pacientes com DA moderada/grave está sujeita a prescrições de medicações “off-label” para o controle de sua doença. Na faixa etária pediátrica com tendência evolutiva de melhora, é importante avaliar riscos e benefícios desses medicamentos, que por vezes podem apresentar efeitos colaterais irreversíveis. Apesar da DA ser uma doença frequente, há poucos estudos controlados que avaliaram a eficácia de agentes imunossupressores no seu tratamento. Dados obtidos a partir de rotina clínica mostram que 10% dos pacientes com DA recebem tratamento antiinflamatório sistêmico. Em geral são indicados para pacientes com maior gravidade (SCORAD superior a 40). Entre os fármacos imunossupressores orais mais frequentemente utilizados na DA estão os corticosteroides sistêmicos, a ciclosporina, a azatioprina, o micofenolato de mofetil, metotrexato, entre outros. Corticosteroides sistêmicos Apesar do uso frequente na prática clínica, a corticoterapia sistêmica (CS) no tratamento da DA é limitada pelos conhecidos efeitos colaterais e escassez de estudos controlados em longo prazo em adultos e crianças. Deste modo, seu uso deve ser extremamente cauteloso e restrito a casos excepcionais. Alguns pacientes podem se beneficiar de cursos rápidos de CS nas agudizações graves, entretanto a melhora clínica é frequentemente associada à recorrência dos sintomas após a retirada da medicação, resultando em casos de difícil controle. O uso frequente do corticosteroide oral implica na instituição de outras terapias imunossupressoras poupadoras destas medicações.

REVISÃO LITERATURA (Tratamentos médicos para a esofagite eosinofílica)

Em 41 estudos com um total de 3.253 participantes. Onze estudos foram realizados apenas com crianças, enquanto os restantes foram

realizados com uma mistura de crianças e adultos. Identificámos 19 comparações. Neste resumo, apresentamos os resultados das duas principais comparações: corticosteroides com placebo e produtos biológicos com placebo.

Verificámos que os corticosteroides podem ser melhores do que o placebo na melhoria dos sintomas dos doentes. Temos elevada certeza de que os corticosteroides são melhores do que o placebo na redução da quantidade de eosinófilos (células alérgicas) quando medidos ao microscópio. Os corticosteroides podem ser melhores do que o placebo na melhoria do aspeto macroscópico da doença (endoscopia). Descobrimos também que as pessoas que tomam corticosteroides podem ter menos probabilidades de abandonar um estudo devido a efeitos indesejáveis ou prejudiciais (efeitos secundários), e que provavelmente experimentam um número semelhante de efeitos secundários graves e de efeitos secundários no total, em comparação com o placebo. Pode não haver diferença entre os corticosteroides e o placebo na melhoria da qualidade de vida.

Descobrimos que os produtos biológicos podem ser melhores do que o placebo na melhoria dos sintomas dos doentes. É provável que os medicamentos biológicos sejam melhores do que o placebo na redução da quantidade de células alérgicas (eosinófilos) quando medidas ao microscópio. Os produtos biológicos podem não ser diferentes do placebo na melhoria do aspeto macroscópico da doença. Também descobrimos que as pessoas que tomam medicamentos biológicos podem ter a mesma probabilidade de abandonar um estudo devido a efeitos secundários, ou de ter efeitos secundários graves, e podem ter um número semelhante de efeitos secundários totais, em comparação com o placebo. Pode não haver diferença entre os medicamentos biológicos e o placebo na melhoria da qualidade de vida.

Quais são as limitações da evidência?

A evidência em crianças é bastante limitada e não sabemos se as conclusões acima referidas se podem aplicar especificamente a crianças. Outra limitação da evidência é o facto de os resultados terem sido medidos de muitas formas diferentes, o que pode ter enfraquecido as nossas conclusões. Outros tratamentos utilizados pelos participantes foram também muito variáveis, e pode ter afetado as nossas conclusões. Finalmente, as conclusões que pudemos tirar sobre os efeitos do género, idade, extensão da doença, dosagem e tipo de medicamento corticosteroide ou biológico foram limitadas.

CONCLUSÕES DOS AUTORES

Implicações para a prática As evidências desta revisão demonstram que, para indução de remissão, os corticosteroides melhoram os desfechos histológicos (alta certeza) e que as terapias biológicas anti-IL-13 e anti-IL-4r podem melhorar os desfechos clínicos (certeza baixa a moderada). Onze estudos incluíram crianças de até 18 anos e 30 estudos incluíram adolescentes e adultos. A terapia com corticosteroides em comparação ao placebo pode levar a uma melhora clínica ligeiramente melhor, pois um desfecho dicotômico (baixa certeza), leva a uma grande melhora histológica (alta certeza, número necessário para tratar para um desfecho benéfico adicional (NNTB) = 3) e pode levar a menos retiradas de eventos adversos (baixa certeza). A terapia biológica anti-IL-5 pode resultar em pouca ou nenhuma diferença na melhora clínica (baixa certeza) e pode levar a uma melhora histológica ligeiramente melhor (baixa certeza). A terapia anti-IL-13 e anti-IL-4r pode levar a uma melhora clínica ligeiramente melhor (certeza baixa) e pode resultar em uma melhora histológica superior (certeza moderada, NNTB = 3). Para a terapia com lectina 8 semelhante à Ig anti-ácido siálico, em comparação com placebo, os desfechos clínicos não puderam ser relatados devido a dados publicados incompletos; para desfechos histológicos dicotômicos, a terapia com lectina 8 semelhante à Ig anti-ácido siálico pode levar a uma melhora ligeiramente melhor (certeza baixa). Para anti-IgE em comparação com place-

bo, nenhuma conclusão pode ser tirada quanto à melhora clínica (certeza muito baixa). Em estudos que compararam cromoglicato de sódio ou adesivo de leite Viaskin com placebo, pode não haver diferença na melhora clínica, melhora histológica ou retirada de eventos adversos (certeza baixa).

Não conseguimos tirar conclusões sobre melhora clínica, melhora histológica ou resultados de eventos adversos para os seguintes: estudos comparativos ativos com o antagonista PGD2R OC000459 versus placebo, esomeprazol versus fluticasona, fluticasona ingerida versus prednisona oral, budesonida ingerida nebulizada versus budesonida viscosa ingerida, budesonida viscosa oral versus fluticasona ingerida, anti-IL-5 (10 mg/kg versus 0,55 mg/kg), anti-IL-5 (2,5 mg/kg versus 0,55 mg/kg), anti-IL-5 (10 mg/kg versus 2,5 mg/kg), dieta de eliminação de um alimento versus dieta de eliminação de quatro alimentos, dieta de eliminação de um alimento versus dieta de eliminação de seis alimentos ou dieta de eliminação de quatro alimentos com uma fórmula de aminoácidos versus dieta de eliminação de quatro alimentos (todas as evidências de baixa ou muito baixa certeza).

As evidências desta revisão demonstram que, para a manutenção da remissão, os corticosteroides provavelmente resultam em melhora histológica (certeza moderada), mas nenhuma outra conclusão pode ser tirada (certeza muito baixa). Nenhuma conclusão pode ser feita sobre os antagonistas do receptor de leucotrienos na obtenção da manutenção da remissão (certeza muito baixa). Não houve ensaios clínicos que compararam medicamentos inibidores da bomba de prótons (IBP) ou terapias de eliminação dietética a um placebo para indução ou manutenção da remissão. Implicações para a pesquisa Como a heterogeneidade no relato de desfechos e os limiares para desfechos específicos eram difundidos na base de evidências, o uso de ferramentas validadas e limiares padronizados para o sucesso é fundamental para pesquisas futuras. Estes devem estar alinhados com as diretrizes regulatórias que empregam tais resultados homogêneos definidos e publicamente disponíveis em todas as

áreas-chave, incluindo sistemas de resultados histológicos (Collins 2017), resultados relatados pelo paciente (PROs) validados de sintomas e qualidade de vida relacionada à saúde (Hudgens 2017), resultados endoscópicos validados (Ma 2022a) e avaliações validadas da função esofágica (por exemplo, teste de distensibilidade esofágica; Donnan 2020). Isso poderia se basear no trabalho inicial feito pelo grupo COREOS, que propôs um conjunto inicial de resultados básicos de consenso para esofagite eosinofílica (Ma 2022b). Os resultados de resultados clínicos para crianças são mais heterogêneos do que para adultos, e os resultados relatados por pacientes pediátricos são uma área importante para pesquisa e desenvolvimento futuros. Os estudos devem seguir diretrizes claras de relato em linha com a declaração CONSORT para reduzir o risco de viés e aumentar a certeza da base de evidências como um todo, independentemente dos achados.

Há uma direção clara para pesquisas futuras de comparações diretas entre corticosteroides e agentes biológicos. Ensaio clínico randomizado e controlado por placebo para medicamentos inibidores da bomba de prótons e eliminação dietética também são necessários. A direção futura também pode incluir ensaios clínicos de medicina personalizada com terapias focadas em medicina de precisão em comparação com terapias convencionais. De acordo com os resultados de outras revisões, diretrizes clínicas e declarações regulatórias publicadas recentemente sobre esofagite eosinofílica, é necessária uma mensuração em larga escala e a longo prazo dos desfechos, incluindo segurança e eventos adversos.

IV – CONCLUSÃO:

- ✓ De acordo com a literatura consultada não existe evidência suficiente para recomendar a medicação solicitada
- ✓ Anexo revisão citada completa

V – REFERÊNCIAS:

- ✓ Franciosi JP, Gordon M, Sinopoulou V, Dellon ES, Gupta SK, Reed CC, Gutiérrez-Junquera C, Venkatesh RD, Erwin EA, Egiz A, Elleithy A, Mougey EB. Medical treatment of eosinophilic esophagitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2023, Issue 7. Art. No.: CD004065. DOI: 10.1002/14651858.CD004065.pub4.

VI – DATA: 20/10/2025

NATJUS/TJMG