

## NOTA TÉCNICA

### IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

**CÂMARA/VARA:** 2ª Vara Cível

**COMARCA:** Patos de Minas

#### I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2024.0006651

**IDADE:** 25 anos

**Sexo:** Masculino

**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** CID 10: K56 e M45

**PEDIDO DA AÇÃO:** Medicamento Adamilumabe 40mg

**FINALIDADE / INDICAÇÃO:** Espondilite anquilosante indica a artrite reumatoide da coluna vértebra e Retocolite Ulcerativa

**REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRMMG 54.268

#### II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

A medicação solicitada é paliativa ou de eficácia comprovada para o tratamento do autor ?

#### III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme relatório medico sem data, trata-se de paciente **25 anos, em acompanhamento gastroenterológico, retocolite ulcerativa. associada a espondilite anquilosaste. Fez uso de corticoterapia, AINES, mesalazine, azatioprina e infliximabe, evoluindo com atividade da doença, sem melhora clínica e laboratorial. Atualmente com contra-indicação ao uso de AINEs, devido a retocolite ulcerativa. Mantendo atividade grave da doença gastrointestinal e reumatológica. Indicado terapia imunobiológica com adalimumabe 40mg, SC, uso continuo para melhora da sua qualidade de vida, e manter o paciente em remissão da doença.**

Espondilite anquilosante (EA) é uma espondiloartropatia prototípica e uma doença sistêmica caracterizada por inflamação do esqueleto axial, das grandes, médias e pequenas articulações, dor lombar noturna, rigidez na coluna lombar, cifose acentuada, sintomas constitucionais, aortite, alterações da condução cardíaca e uveíte

**anterior. É 3 vezes mais frequente nos homens** do que nas mulheres e **g** de 10 a 20 vezes mais comum em parentes de 1º grau com EA. **O alelo HLA (human leukocyte antigen)-B27 existe em 90% dos pacientes** brancos com EA. Geralmente se **inicia entre os 20 e 40 anos de idade**. Classificada em EA com comprometimento predominantemente axial, forma mais comum, com achados radiológicos típicos de sacroileíte; EA não radiológica: clinicamente semelhante à EA axial, mas sem resultados radiológicos típicos de sacroileíte; EA periférica: comprometimento predominantemente periférico. **O sintoma mais frequente da EA é dor lombar inflamatória**, mas, especialmente em crianças e mulheres, começa com dor nas articulações periféricas. **Raramente ocorre iridociclite aguda** (irite ou uveíte anterior). **Outros sinais e sintomas são diminuição da expansão torácica pelo envolvimento costovertebral difuso, febre baixa, fadiga, anorexia, perda ponderal e anemia**. A lombalgia com frequência noturna e de intensidade variável, podendo ser recidivante e desenvolver **espasmo da musculatura paravertebral e rigidez matutina**, que tipicamente é **reduzida pela atividade**, e também. A **cifose é comum**, já que a postura fixa e curvada alivia dor lombar e o espasmo dos músculos paravertebrais. **Pode se desenvolver artrite grave do quadril**. **Nas fases mais avançadas, o paciente tem cifose acentuada, perda da lordose lombar e postura fixa inclinada para frente, com comprometimento da função pulmonar e incapacidade de deitar reto no leito**. Pode haver envolvimento potencialmente deformante das articulações periféricas, às vezes envolvendo os dedos (**dactilite**). Tendinite calcânea e patelar pode ocorrer. **As manifestações sistêmicas ocorrem em um terço dos pacientes**. **A uveíte anterior aguda recidivante é comum**. **Sinais neurológicos são resultantes de radiculite ou cialgia por compressão, fratura ou subluxação vertebral ou síndrome da cauda equina**. **As manifestações cardiovasculares podem incluir insuficiência aórtica, aortite, angina, pericardite e anormalidades na condução cardíaca**, que podem ser assintomáticas. **Dispneia, tosse ou hemoptise podem raramente resultar**

**de fibrose** não tuberculosa ou cavitação do lobo superior do pulmão; lesões cavitárias podem tornar-se secundariamente infectadas por *Aspergillus*. Raramente a EA resulta em amiloidose secundária. Nódulos subcutâneos não se desenvolvem.

**O diagnóstico requer a radiografia de coluna lombossacra, exames de sangue:** velocidade de sedimentação das hemácias (**VHS**), proteína C reativa (**PCR**), human leukocyte antigen (**HLA-B27**) e **hemograma completo ou critérios clínicos explícitos da** Assessment of SpondyloArthritis international Society (**ASAS**); **ressonância magnética da pelve para alguns pacientes. Nenhum exame laboratorial é diagnóstico, mas os resultados podem aumentar a suspeita da doença ou excluir outras doenças que podem mimetizar a EA. A comprovação de sacroiliite na radiografia embasa substancialmente o diagnóstico. Aplicam-se os critérios da ASAS para espondiloartrite axial a pacientes com dor lombar por > 3 meses e com < 45 anos de idade ao início da doença. Os critérios de EA da ASAS são: dactilite, enterites calcanhar, história familiar de EA ou historia de lombalgia infamatória, artrite, psoríase, doença inflamatória intestinal, presença de HBLA-B27, uveíte, PCR elevada, resposta a anti-inflamatórios não esteróides (AINEs). Pode-se fazer o diagnóstico utilizando os critérios de imagem ou clínicos da ASAS. Para atender os critérios de imagem, os pacientes devem ter evidências radiográficas ou por RM de sacroileíte além de pelo menos 1 característica de EA. Para atender os critérios clínicos, deve existir HLA-B27 e pelo menos 2 características distintas EA.**

A EA é caracterizada por surtos leves e moderados de inflamação ativa, alternado com períodos de pouca ou nenhuma inflamação. O tratamento adequado resulta em pacientes com pouca ou nenhuma incapacidade e com uma vida com produtividade total, apesar da rigidez da **coluna lombar**. Ocasionalmente, o curso da doença é grave e progressivo, resultando em deformidades pronunciadas e incapacitantes. **Os objetivos do tratamento da são aliviar a dor, manter a amplitude articular**

de movimentos e prevenir a lesão orgânica. Drogas como AINEs, corticóides, medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) como o metotrexato, hidroxicloroquina, sulfassalazina, imunobiológicos antagonistas do TNF como etanercepte, infliximabe, adalimumabe, certolizumabe, ou antagonistas da interleucina 17 (IL-17), tais como secucinumabe, ixekizumab e inibidores da Janus quinase (JAK). Conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da EA do Sistema Único de Saúde (SUS), o tratamento é feito com AINEs, considerado primeira linha. O uso de corticóides em injeção intra-articular nas sacroilíacas pode trazer benefício de curto a médio prazo, sendo opção terapêutica para os casos não responsivos ao uso de AINE e com dor isolada nas sacroilíacas. As drogas que atuam sobre células do sistema imune e substâncias por elas produzidas, para induzir remissão de doença em médio e longo prazos, o metotrexato, hidroxicloroquina, sulfassalazina são indicadas na falha da terapia AINEs associada ao corticoide. Os imunobiológicos etanercepte, infliximabe, adalimumabe, certolizumabe, secucinumabe, ixekizumab, são reservados aos casos que após 6 meses de tratamento da sulfassalazina, não obtiveram resposta, podem ser considerada a substituição de uma destas drogas por outra caso de não resposta após 6 meses de tratamento. A EULAR 2022 recomenda inibidores TNF, IL-17, da JAK) para pacientes que têm Pontuação de Atividade da Doença da Espondilite Anquilosante  $\geq 2,1$  e AINEs reprovadas  $\geq 2$ , com PCR elevada, inflamação por ressonância magnética das articulações sacroilíacas ou sacroilite radiográfica. A prática atual é com inibidor iniciar um TNFi ou IL-17. Medidas físicas que mantenham a flexibilidade articular estão indicadas. Como a doença pode causar fibrose pulmonar, o cigarro é contraindicado.

A Retocolite Ulcerativa (RCU) é uma doença inflamatória intestinal, incurável e de etiologia desconhecida, caracterizada por episódios recorrentes de inflamação, em geral de forma contínua, que acomete predominantemente a camada mucosa do cólon. Como persiste por toda

**a vida com curso clínico gradual e períodos de recorrência e remissão, determina severa redução da qualidade de vida e capacidade laborativa. bactérias luminais por meio de a resposta imunológica descontrolada. A doença usualmente afeta o reto e também variáveis porções proximais do cólon.** Na maioria dos casos o início da doença ocorre na vida adulta, entre 20 e 40 anos, com um segundo pico em pacientes idosos e ligeira predominância no sexo masculino, na maioria dos estudos.

**Os sinais e sintomas dependem da localização/extensão da doença, significância e gravidade da doença. No diagnóstico, a maioria dos pacientes apresenta sintomas de leves a moderados, e menos de 10% têm doença grave. O principal sintoma é a diarreia com sangue (hematoquezia em cerca de 90% dos pacientes) que pode associar-se a dor abdominal em cólica, tenesmo, urgência evacuatória e exsudato mucopurulento nas fezes. Nos casos mais graves sintomas sistêmicos como febre, anemia e emagrecimento podem ocorrer. Manifestações extraintestinais (MEI) ocorrem entre 10% a 35% dos pacientes, a saber: acometimento articular, cutâneo, hepatobiliar, oftalmológico e hematológico e influenciar no metabolismo ósseo, sendo ou não, relacionadas com a atividade inflamatória intestinal e em alguns casos estas são sintomas mais graves do que os intestinais. Pacientes com colangite esclerosante primária e RCU apresentam comportamento diferente dos demais, com maior risco de doença intestinal mais extensa e de câncer colorretal. A gravidade da doença é mais bem avaliada pela intensidade dos sintomas e pode ser classificada pelos critérios estabelecidos por Truelove e Witts, úteis na definição terapêutica. As agudizações são classificadas em três categorias:**

- Leve: menos de 3 evacuações/dia, com ou sem sangue, sem comprometimento sistêmico e com velocidade de sedimentação globular (VSG) normal;**
- Moderada: mais de 4 evacuações/dia com mínimo comprometimento sistêmico;**

– **Grave:** mais de 6 evacuações/dia com sangue e com evidência de comprometimentos sistêmicos, tais como febre, taquicardia, anemia e VSG acima de 30. Casos com suspeita de megacólon tóxico também devem ser considerados graves.

O diagnóstico é estabelecido pela história clínica, exame físico, exames laboratoriais, exame endoscópico e achados histopatológicos. Os exames endoscópicos (colonoscopia ou retossigmoidoscopia) são parte fundamental no diagnóstico e para a classificação da doença, sendo a retossigmoidoscopia flexível é útil para definir as porções acometidas. A colonoscopia não é normalmente necessária na fase aguda e deve ser evitada, pois pode desencadear quadro de megacólon tóxico. O achado colonoscópico mais típico é o acometimento da mucosa desde a margem anal, estendendo-se proximalmente de uma forma contínua e simétrica, com clara demarcação entre mucosas inflamada e normal. Inicialmente a mucosa inflamada apresenta-se com diminuição ou perda da trama vascular submucosa mais eritema e edema. Com a progressão da doença, a mucosa torna-se granular, friável, recoberta por exsudato mucopurulento e, nos casos mais graves, visualizam-se úlceras. Em pacientes com RCU de longa duração pode ocorrer perda das haustrações, pseudopólipos inflamatórios e encurtamento do cólon. A fase ativa é sintomática e há lesões ativas da mucosa à colonoscopia e já na remissão há resolução dos sintomas e desaparecimento de lesões ativas à colonoscopia. Em alguns casos com doença distal há acometimento periapendicular, mas tal achado não parece influenciar no índice de remissão, recidivas ou progressão proximal. A colonoscopia conforme a extensão de acometimento macroscópico encontrado, permite estadiar a doença, com base na Classificação de Montreal em: 1) proctite ou retite: doença limitada ao reto; 2) colite esquerda: afeta o cólon distalmente à flexura esplênica; e 3) pancolite: acometimento das porções proximais cólon à flexura esplênica. A avaliação histopatologia complementa a colonoscopia e mostra distorção



arquitetural difusa de criptas, infiltrado inflamatório transmucoso com plasmocitose basal, eventualmente associado a componente de atividade evidenciado por criptites e abscessos crípticos. A depleção de mucina é menos específica, mas auxilia no diagnóstico. Mesmo na presença de achados típicos, o aspecto histopatológico deve ser avaliado em conjunto com os demais aspectos com vistas ao diagnóstico correto. A dosagem sanguínea de PCR e VHS ou VSG auxiliam na avaliação diagnóstica, mas podem não estar alteradas na doença distal retite.

A estratégia de tratamento da RCU é deve basear-se na: atividade, distribuição (proctite, lado esquerdo, colite extensa) e padrão de doença (frequência de recaída, curso da doença, resposta a medicamentos anteriores, perfil de efeitos colaterais de medicação, manifestação intestinal, e extraintestinais), antes que as decisões de tratamento sejam tomadas em conjunto com o paciente. O objetivo clássico do tratamento o objetivo principal do tratamento é oportunizar a remissão clínica livre do uso de corticoide e, posteriormente, a manutenção da remissão no longo prazo, evitando recidivas. Ainda não há um tratamento específico, entretanto deve promover a indução da remissão ou controle da crise e manter da remissão. O controle da crise ou da atividade da doença visa reduzir/abolir a sintomatologia do paciente e a manutenção da remissão, evitando novas crises. Medidas não medicamentosas são recomendadas incluindo mudança dos hábitos de vida. Não existem evidências conclusivas de que o uso de adesivos de nicotina possa ser útil no tratamento desta doença, assim como do uso de probiótico, metotrexato, heparina não fracionada e óleo de peixe (Ômega-3). É preconizado o tratamento empírico de Strongyloides antes do início do tratamento com prednisona.

O tratamento da RCU consiste em aminossalicilatos orais e retal (sulfassalazina e mesalazine), corticoides, imunossupressores tiopurinas (azatioprina), terapia imunobiológica com anti-TNF alfa (infliximabe, adalimumabe, golimumabe) ou anti-integrina

**(vedolizumabe) ou inibidores da JAK (tofacitinibe), e é feito de maneira a tratar a fase aguda e, após, manter a remissão clínica, sendo o seu maior objetivo atingir a remissão livre de corticoide. Sabe-se que aqueles pacientes que atingem a cicatrização da mucosa (CM), definida na maioria dos estudos como sub-escore endoscópico de Mayo igual a 0 ou 1 (mucosa normal ou eritema, redução da trama vascular, friabilidade leve), apresentam melhores desfechos no longo prazo, como menor risco de colectomia e melhor evolução da doença. O tratamento das agudizações leves a moderadas é feito basicamente com aminossalicilatos, orais e tópicos, e com corticoides. Entre os aminossalicilatos (sulfassalazina e mesalazinas), não há diferença estatística quanto à eficácia nesse grupo de pacientes. Pacientes que desenvolverem eventos adversos ao uso de sulfassalazina, como reações alérgicas, discrasias sanguíneas, hepatite, pancreatite, dor abdominal de forte intensidade ou algum outro evento adverso grave devem utilizar mesalazina. A terapia tópica, com supositórios de mesalazina para a proctite e com enema de mesalazina para a colite esquerda e a oral na pancolite. Nos casos de pacientes com colite esquerda, o tratamento tópico associado ao por via oral (VO) é superior a qualquer um deles isolados. Estudos concluíram que a mesalazina em sachê é tão eficaz quanto sua apresentação em comprimido, porém, mais cômoda para o paciente e parece ser mais vantajoso se administrado em dose única diária em sachê, ou então com dose diária fracionada em duas administrações, ao invés de quatro, nas apresentações de sachê ou comprimido. Os pacientes refratários aos aminossalicilatos ou com doença moderada podem, alternativamente, usar prednisona. Os que não respondem completamente, que não conseguem reduzir a dose da prednisona sem recorrência da doença ou que necessitam de mais de três cursos de prednisona no ano, caracterizando-se como resistentes ou dependentes de corticoide, podem beneficiar-se do uso de azatioprina. Pacientes com doença ativa classificada como moderada a grave devem ser tratados inicialmente**



com aminossalicilato e corticoide. Aqueles que não respondem completamente ao corticoide ou que não conseguem reduzir a dose da prednisona sem recorrência da doença podem beneficiar-se do uso de azatioprina. Os pacientes que apresentam falha terapêutica ao uso de azatioprina, sem critério para colite aguda grave e com indicação de internação devem ser tratados com infliximabe. No casos de falha do imunossupressor, caracterizada por dependência de corticoide apesar de dose adequada de azatioprina por um tempo mínimo de 12 semanas, deve ser considerado o uso de terapia imunobiológica com anti-TNF alfa (infliximabe) ou anti-integrina (vedolizumabe) ou inibidores da JAK (tofacitinibe). Nos com doença grave com sinais de comprometimento sistêmico (febre, taquicardia, anemia) devem ser tratados em ambiente hospitalar por equipe clínico-cirúrgica treinada e devem utilizar corticoide intravenoso inicialmente. Na piora e não melhora em poucos dias deve ser considerado a colectomia de urgência ou o uso de ciclosporina intravenosa em serviço com experiência no seu emprego. Nos com colite aguda grave em uso de azatioprina ou com insuficiência renal, pode-se utilizar indução com infliximabe. Pacientes com um episódio único de proctite não necessitam de terapia de manutenção. Nos demais casos, após a melhora da fase aguda, deve ser iniciada a prevenção de recorrências da doença. Os pacientes com proctite e colite esquerda podem ser mantidos em remissão com supositórios de mesalazina e enema, associados ou não mesalazina oral. Os que atingiram remissão com aminossalicilato ou com imunobiológico devem passar para a terapia de manutenção com o mesmo medicamento utilizados na indução.

A abordagem de manutenção da remissão clínica é feita com mesalazina ou sulfassalazina oral, após controle do surto, em pacientes com mais de um episódio de proctite. Para pacientes que tiverem mais de duas agudizações em um ano ou que não consigam reduzir a dose de corticóide (corticodependência) sem nova recidiva, pode-se iniciar

azatioprina. As tiopurinas são imunomoduladores utilizadas como “poupadores” de corticóide, para evitar o uso recorrente ou contínuo deste e, portanto, são prescritos principalmente para pacientes corticodependentes e para a redução da imunogenicidade aos biológicos quando usado concomitante a estes. O efeito das tiopurinas é tardio e pode demorar até seis meses para se tornar evidente. As tiopurinas apresentam efeitos colaterais importantes como pancreatite e predisposição questionável para os linfomas. Como o continuado, por longos períodos das tiopurinas pode levar a complicações e deve ser considerada a possibilidade de cirurgia nestes casos.

**Os agentes anti-TNF- $\alpha$  (infliximabe, adalimumabe e golimumabe) ou vedolizumabe, na RCU ativa moderada a grave são recomendados em diretrizes internacionais naqueles intolerantes, que não responderam à terapia convencional ou com contraindicações. São mais comumente usados nos casos refratários ao corticoide e/ou às azatioprina. Representam a arma terapêutica mais recente no tratamento das doenças inflamatórias intestinais. O American College of Gastroenterology (ACG) recomenda terapia anti-TNF (adalimumabe, golimumabe ou infliximabe) em pacientes com RCU ativa moderada a grave, para indução de remissão e manutenção da remissão. O vedolizumabe é recomendado também para indução de remissão e manutenção em pacientes sem exposição prévia à biológicos e em pacientes com RCU ativa moderada a grave que falharam previamente com terapia anti-TNF. O European Evidence-based Consensus (EEBC) recomenda anti-TNF ou vedolizumabe como terapia biológica de primeira linha nos casos moderados a graves, e, na falha, um anti-TNF diferente ou vedolizumabe. Os que não respondem ao tratamento de indução com antiTNF, geralmente não serão beneficiados pela continuidade do tratamento. Aqueles que respondem inicialmente, mas que posteriormente perdem essa resposta, podem ter sua dose otimizada e/ou o intervalo de administração reduzido. A colectomia é recomendada se outras terapias**

não alcançarem um benefício clínico.

Os antiTNFs têm eficácia e efeitos colaterais semelhantes. Seus efeitos colaterais potenciais incluem formação de anticorpo contra o medicamento (associada ao aumento do risco de reações infusionais e perda de resposta ao tratamento), **desenvolvimento de linfoma** (questionado pela literatura atual), **lesões de pele psoríase-símile, câncer de pele, infecções** (principalmente reativação de tuberculose), **hepatite, reativação de hepatite B, piora da insuficiência cardíaca, doença desmielinizante, síndrome lúpus-símile, e risco aumentado de infecção e morte em pacientes com mais de 65 anos.** Seu uso ainda não se mostrou eficaz na redução da necessidade de abordagem cirúrgica em pacientes com RCU, porém são necessários mais estudos para se conhecer melhor a interferência dos medicamentos biológicos na história natural da doença.

O tratamento cirúrgico pode ser necessário para alguns pacientes com colite ulcerativa. A probabilidade cumulativa de colectomia situa-se ao redor de **32% após 25 anos de doença.** Os fatores que mais contribuem são: alta atividade, extensão da doença e tempo de enfermidade. O tratamento cirúrgico em pacientes com RCU poderia, teoricamente, ser curativo e é indicado nas situações de complicação como **.megacólon tóxico, perfuração intestinal, hemorragia incontrolável, má-resposta/intolerância ao tratamento medicamentoso, displasia de alto grau irressecável ou câncer intestinal.**

No Sistema Único de Saúde (SUS) o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para RCU, objetiva a remissão dos sintomas e prevenção de recorrências por pelo menos 6 meses. Este PDCT, preconiza o tratamento da RCU na fase aguda e de manutenção da remissão como já descrito, utilizando **aminossalicilatos por vias oral e/ou retal; corticoides; tiopurinas (azatioprina), terapia imunobiológica com anti-TNF alfa (infliximabe) ou anti-integrina (vedolizumabe) ou inibidores JAK (tofacitinibe) na RCU moderada a grave e não do adalimumabe.**

**Recente revisão sistemática e meta-análise** de rede avaliou 19 estudos randomizados controlados com placebo para comparar a eficácia e a segurança de tofacitinibe, anti-TNF (infliximabe, adalimumabe, golimumabe) e anti-integrina (vedolizumabe) como terapia de indução ou manutenção para pacientes com RCU moderada a grave virgem para anti-TNF; todas as drogas foram superiores ao placebo na determinação da resposta clínica, remissão clínica e cicatrização da mucosa, tanto na fase de indução quanto na fase de manutenção. **As evidências indiretas mostraram superioridade do infliximabe e vedolizumabe frente aos outros biológicos (adalimumabe), ou não foram considerados diferentes de tofacitinibe para o desfecho remissão clínica em 8 semanas;** nos desfechos de saúde avaliados; **sugeriram que o desempenho do tofacitinibe é semelhante ao das terapias biológicas, com perfil de segurança menos forte do que o infliximabe;**

**não há diferença nos desfechos entre si, mas estes são os mais bem classificados para induzir a remissão clínica e a cicatrização da mucosa;** o infliximabe apresenta desempenho melhor do que adalimumabe e golimumabe,

**O adalimumabe é um anticorpo monoclonal de imunoglobulina G 1 (IgG 1), modificador da doença,** usado no tratamento de doenças debilitantes crônicas mediadas pelo fator de necrose tumoral (TNF-alfa ou TNF- $\alpha$ ). É produzida por meio de tecnologia de DNA recombinante usando um sistema de expressão de células de mamíferos, para administração por via subcutânea. Conforme informações de **ANVISA está indicado para artrite reumatóide, espondilite anquilosante, psoríase, artrite psoriásica, colite ou retocolite ulcerativa, doença de Crohn em adulto e criança, doença de Crohn fistulizante. Evidências demonstram que na EA o das drogas anti TNF o inflixemabe teve a maior probabilidade (67,6%) de ser o melhor tratamento, contra 17,7%, do adalimumabe, 11,6%, 4% e 0,1% repectivamente do golimumabe, etanercepte e certolizumabe pegol. Evidências de moderada qualidade comparando o adalimumabe ao**

placebo sugerem que o adalimumabe pode trazer benefícios na melhoria da qualidade de vida nos pacientes com RCU tanto na terapia de indução como na de manutenção. Entretanto a diferença entre o adalimumabe e o placebo pode não ser clinicamente significativa. Quando comparado aos demais imunobiológicos usados as evidências comparativas disponíveis sobre eficácia e segurança entre os uso dos mesmos na RCU moderada a grave é oriunda de metanálises indiretas. No PCDT da EA o adalimumabe, está indicado para uso na EA, no casos que após 6 meses de tratamento da sulfassalazina, não obtiveram resposta, em substituição na falha ou intoerância/contra-indicação a outra terapia imunobiológica. Conforme avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC) as evidências indiretas mostraram que, em casos que não fizeram uso prévio de biológicos, o infliximabe e o vedolizumabe são os mais bem classificados para induzir a remissão clínica e a cicatrização da mucosa. Também sugerem que o infliximabe apresenta um desempenho melhor do que o adalimumabe e o golimumabe. Todos os tratamentos avaliados (exceto o infliximabe) não aumentaram as taxas de eventos adversos, enquanto o vedolizumabe foi estatisticamente inferior ao placebo em relação à ocorrência de eventos adversos graves. O infliximabe parece ser o biológico mais custo-efetivo comparado ao adalimumabe considerando um limiar de 3 PIB per capta/QALY.

**Conclusão:** trata-se de paciente de 25 anos, em acompanhamento gastroenterológico, RCU associada a espondilite anquilosaste. Fez uso de corticoterapia, AINEs, mesalazine, azatioprina e infliximabe, evoluindo com atividade da doença, sem melhora clínica e laboratorial. Atualmente com contra-indicação ao uso de AINEs, devido a RCU. Mantendo atividade grave da doença gastrointestinal e reumatológica. Indicado terapia imunobiológica com adalimumabe 40mg, SC, uso contínuo para melhora da sua qualidade de vida, e manter o paciente em remissão da doença.

A EA é uma espondiloartropatia prototípica e uma doença sistêmica caracterizada por inflamação do esqueleto axial, das grandes, médias e pequenas articulações, dor lombar noturna, rigidez na coluna lombar, cifose acentuada, sintomas constitucionais, aortite, alterações da condução cardíaca e uveíte anterior. Nas fases mais avançadas, o paciente tem cifose acentuada, perda da lordose lombar e postura fixa inclinada para frente, com comprometimento da função pulmonar e incapacidade de deitar reto no leito. Seu tratamento adequado resulta em pacientes com pouca ou nenhuma incapacidade e com uma vida com produtividade total, apesar da rigidez da coluna lombar. Os objetivos do tratamento da são aliviar a dor, manter a amplitude articular de movimentos e prevenir a lesão orgânica. O tratamento é feito com AINEs; os MMCD como o metotrexato, hidroxiquina, leflunomida, sulfassalazina; os imunobiológicos anti TNF como etanercepte, infliximabe, adalimumabe, certolizumabe, ou anti IL-17 como secucinumabe, ixekizumab, e medidas físicas que mantenham a flexibilidade articular, previsto no SUS no PCDT da EA.

A RCU é uma doença caracterizada pela ocorrência de episódios de inflamação restrita a mucosa do cólon, podendo envolver o reto e estender por outras partes proximais do cólon. Apresentam diarreia, podendo ser associada com a presença de sangue. A doença é classificada em leve, moderada e grave baseado na frequência e gravidade da diarreia, presença de sintomas sistêmicos e anormalidades em exames laboratoriais. Seu tratamento da RCU varia de acordo com a gravidade e localização da doença, considerando a atividade, distribuição e padrão da doença. A decisão do tratamento deve ser feita em conjunto com o paciente. O tratamento medicamentoso da RCU consiste na administração de aminosalicilatos por vias oral e/ou retal; corticoide; tiopurina (azatioprina), terapia imunobiológica com anti-TNF alfa (infliximabe) ou anti-integrina (vedolizumabe), tofacitinibe que são indicados no PCDT do RCU no SUS.



O adalimumabe é um anticorpo monoclonal de IgG 1, modificador da doença, usado no tratamento de doenças debilitantes crônicas mediadas pelo TNF-alfa ou TNF- $\alpha$ . Conforme informações de ANVISA está indicado para artrite reumatóide, espondilite anquilosante, psoríase, artrite psoriásica, colite ou retocolite ulcerativa, doença de Crohn em adulto e criança, doença de Crohn fistulizante. Evidências demonstram que na EA o das drogas anti TNF o infliximabe teve a maior probabilidade (67,6%) de ser o melhor tratamento, contra 17,7%, do adalimumabe, 11,6%, 4% e 0,1% respectivamente do golimumabe, etanercepte e certolizumabe pegol. Evidências de moderada qualidade comparando o adalimumabe ao placebo sugerem que o adalimumabe pode trazer benefícios na melhoria da qualidade de vida nos pacientes com RCU tanto na terapia de indução como na de manutenção.. Quando comparado aos demais imunobiológicos usados as evidências comparativas disponíveis sobre eficácia e segurança entre os uso dos mesmos na RCU moderada a grave é oriunda de metanálises indiretas. No PCDT da EA o adalimumabe, está indicado para uso na EA, no casos que após 6 meses de tratamento da sulfassalazina, não obtiveram resposta, em substituição na falha ou intoerância/contra-indicação a outra terapia imunobiológica. Conforme avaliação da CONITEC as evidências indiretas mostraram que, em casos que não fizeram uso prévio de biológicos, o infliximabe e o vedolizumabe são os mais bem classificados para induzir a remissão clínica e a cicatrização da mucosa. Também sugerem que o infliximabe apresenta um desempenho melhor do que o adalimumabe e o golimumabe. Todos os tratamentos avaliados (exceto o infliximabe) não aumentaram as taxas de eventos adversos, enquanto o vedolizumabe foi estatisticamente inferior ao placebo em relação à ocorrência de eventos adversos graves. O infliximabe parece ser o biológico mais custo-efetivo comparado ao adalimumabe considerando um limiar de 3 PIB per capta/QALY.

Vale ressaltar, que no caso em tela, não foram apresentados os

critérios de ambas doenças que indique o uso da terapia imunobiológica. Entretanto é importante destacar que o adalimumabe está disponível no SUS para tratamento da EA, não o sendo para o RCU, existindo outras terapias imunobiológicas disponíveis para o tratamento da RCU como o vedolizumabe, tofacitinibe..

#### **IV – REFERÊNCIAS:**

- 1) Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relatório de recomendação no 389. Agosto/2018. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Espondilite Anquilosante. Brasília, 2018 38p. Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2018/relatrio\\_pcdt-espondilite-anquilosante\\_final-xxx\\_2018-20-02\\_-19.pdf/View](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2018/relatrio_pcdt-espondilite-anquilosante_final-xxx_2018-20-02_-19.pdf/View)
- 2) Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde. Relatório de Recomendação Adalimumabe, golimumabe, infliximabe e vedolizumabe para tratamento da colite ulcerativa moderada a grave. Brasília, 2019. 65p. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2024/pcdt-retocolite-ulcerativa/view>.
- 3) Trigo-Vicente C, Gimeno-Ballester V, García-López S, López-Del Val A. Systematic review and network meta-analysis of treatment for moderate-to-severe ulcerative colitis. **Int J Clin Pharm**. 2018;40(6):1411-9. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11096-018-0743-4>.
- 4). Pantavou K, Yiallourou AI, Piovani D, Evripidou D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, Bonovas S, Nikolopoulos GK. Efficacy and safety of biologic agents and tofacitinib in moderate-to-severe ulcerative colitis: A systematic overview of meta-analyses. **United European Gastroenterol J**. 2019;7(10):1285-303. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/2050640619883566>.
- 5) Zacharias P, Damião AOMC, Moraes AC, Teixeira FV, Ludvig JC. Nones RB, Saad-Hossne R, Sasaki LY, Silva RPL, Facchin L, Olandoski M, Kotze PG.

Adalimumab for ulcerative colitis: results of a Brazilian multicenter observational study. *Arq Gastroenterol.* 2017; 54(4): 321-7. Disponível em: [http://www.scielo.r/scielo.php?pid=S000428032017005011102&script=sci\\_abstract&tlng=pt](http://www.scielo.r/scielo.php?pid=S000428032017005011102&script=sci_abstract&tlng=pt).

6) LeBlanc K, Mosli MH, Parker CE, MacDonald JK. The impact of biological interventions for ulcerative colitis on health-related quality of life. **Cochrane Database of Systematic Reviews.** 2015; 9 Art. No.: CD008655. Disponível em: DOI: 10. 1002/14651858.CD008655.pub3.

7) Sociedade Brasileira de Reumatologia Espondiloartrites. Comissão de Espondiloartrites. Cartilha para pacientes. São Paulo, 2019. 36p. Disponível em: <https://www.ufpb.br/cras/contents/documentos/cartilha-espondiloartrites-completa.pdf>.

8) Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, Ortolan A, Webers C, Baraliakos X, Landewé RBM, Van den Bosch FE, Boteva B, Bremander A, Carron P, Ciurea A, van Gaalen FA, Géher P, Gensler L, Hermann J, de Hooge M, Husakova M, Kiltz U, López-Medina C, Machado PM, Marzo-Ortega H, Molto A, Navarro-Compán V, Nissen MJ, Pimentel-Santos FM, Poddubnyy D, Proft F, Rudwaleit M, Telkman M, Zhao SS, Ziade N, van der Heijde D. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. **Ann Rheum Dis.** 2023;82(1):19-34. Disponível em: <https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/76/6/978.full.pdf>

#### **V – DATA:**

26/10/2024

NATJUS – TJMG