
Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juíza de Direito Dra. Maria Beatriz de Aquino Gariglio

PROCESSO Nº.: 00529241420188130456

SECRETARIA: 2ª vara

COMARCA: Oliveira

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: D. L. S.

IDADE: 29 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento Infliximabe, Azatioprina e Quetiapina

DOENÇA(S) INFORMADA(S): M 35.2

FINALIDADE / INDICAÇÃO: para tratamento da doença de nome Neuro behçet, manifestação de SNC confirmada por RNM de encefalo, além de ulcerações orais e genitais.

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 62.426 e 74.192

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2017.000931

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Como há pedido de tutela de urgência para ser apreciado, solicito que informe a este Juízo se há ou não evidências científicas de que os medicamentos pleiteados são os únicos indicados para o tratamento com sucesso da enfermidade da autora, bem como prestar as informações técnicas prévias acerca dos medicamentos solicitados.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme dados de documentos médicos datados de 14/03/2018 e 17/10/2018, trata-se de DLO, com diagnóstico de doença de Behçet com manifestação grave acometimento do Sistema Nervoso Central, confirmada por RNM. Apresentando dependência para as atividades diárias, atáxia, disartria,

Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

alteração de comportamento, ulcerações orais e genitais. Submetida a pulsoterapia com prednisona e uso de ciclosporina sem resposta, assim como azatioprina e metotrexato apresentando refratariedade e atividade da doença com persistência das manifestações neurológicas. Necessita receber anti-TNF (Infliximabe), já que se trata de mulher jovem em risco de progressão das sequelas neurológicas e refratariedade a outros imunossupressores.

A doença de Behçet (DB) é uma doença inflamatória crônica, multissistêmica, descrita 450 a.C. na Grécia Antiga e identificada pelo dermatologista turco Hulusi Behçet. Classicamente é descrita pela tríade de lesões orais, úlceras genitais e uveíte, mas **pode afetar** olhos; pele; pulmões; mucosas; articulações; trato gastrointestinal; **sistema nervoso central (SNC)** e sistema vascular, principalmente veias. Ocorre em todo mundo, mas curiosamente, é mais prevalente ao longo da antiga Rota da Seda, incluindo países do extremo Oriente, Oriente Médio e da bacia do Mediterrâneo. Acomete adultos jovens principalmente entre 18-40 anos de idade, sendo comum na infância e adolescência quando é considerada doença de Behçet infanto-juvenil. Sua **etiopatogenia é desconhecida** e o diagnóstico obedece a critérios bem estabelecidos pelo International Study Group of Behçet Disease, a saber:

- na presença do pré-requisito de aftas orais recorrentes pelo menos 3 vezes ao ano acompanhados de dois dos seguintes sintomas:
- úlceras genitais com lesão ativa ou escarificada;
- lesões de pele como eritema nodoso, foliculite e ulcerações;
- uveíte anterior e/ou posterior ou vasculite de retina;
- reação de patergia (hiperreatividade cutânea à estímulos mecânicos inespecíficos).

A manifestação neurológica da doença com acometimento do SNC, denominada de neuro Behçet (DNB), é considerada a forma mais grave da doença. Embora a DNB seja relativamente incomum, os neurologistas precisam considerá-la no diagnóstico diferencial de distúrbios inflamatórios, infecciosos ou desmielinizantes do SNC. Normalmente se manifesta 2 a 6 meses após o início

Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

dos sintomas e é incomum na infância e adolescência. Seu diagnóstico é estabelecido quando na presença dos critérios de **DB associam-se sinais neurológicos objetivos de uma síndrome neurológica secundária a DB reforçada por alterações ao exame clínico e/ou de imagem**. A alteração patológica central é constituída por um processo vasculítico, nem sempre demonstrável SNC, com meningoencefalite neutrofílica ou linfocítica crônica e múltiplos focos necróticos, principalmente em tronco encefálico e núcleos da base. As complicações vasculares podem ocorrer por atividade pró-coagulante anormal, com um papel primário ou secundário à ativação pela célula endotelial. Na DNB o SNC é o local mais acometido habitualmente, existindo dois subtipos principais de NBD: parenquimatoso, processo meningo-encefálico inflamatório e não-parenquimatoso, que ocorre secundariamente ao envolvimento vascular. Estes diferem pelas características clínicas, laboratoriais, neuro-radiológicas, patológicas e prognósticas. A DNB parenquimatosa geralmente apresenta início subagudo da síndrome do tronco encefálico, com ou sem outras características, hemisférica cerebral ou síndrome da medula espinhal, e a fraqueza piramidal, dores de cabeça, alterações comportamentais, alterações esfínterianas e oftalmoplegia. Nas alterações de comportamento destacam-se: prejuízo da memória e alterações da personalidade (apatia, desinibição), podendo ocorrer dificuldade para realizar tarefas ligadas ao lobo frontal, déficit de atenção e, mais raramente, de cognição. A forma não parenquimatosa comumente se apresenta com cefaleia e características visuais secundárias à hipertensão intracraniana, geralmente devido à trombose venosa cerebral. Também pode apresentar-se como um acidente vascular cerebral agudo relacionado a trombose arterial, dissecação ou aneurisma, embora isso seja incomum. A parenquimatosa geralmente segue um padrão de remissão recidivante ou curso progressivo primário/secundário e a não parenquimatosa pode ser monofásica, mas pode recorrer. Apresentação mista parenquimatosa e não parenquimatosa pode ocorrer. Não há um marcador sorológico para DB e, por isso, é chamada de doença soro-negativo. Os exames complementares servem para afastar outras

Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

causas reumatológicas, infecciosas, outras patologias de envolvimento ocular e neurológico que possam simular o quadro. A ressonância magnética contrastada pode mostrar anormalidades do SNC como aumento do sinal em tronco encefálico, diencéfalo e hemisférios cerebrais principalmente na forma parenquimatosa aguda/subaguda e na trombose de veia. O exame de líquido que pode mostrar pleiocitose e elevação de proteínas na forma parenquimatosa e aumento da pressão liquórica na não parenquimatosa. O teste da patergia é simples e tem um papel bem estabelecido no diagnóstico da DB, pois um resultado positivo, na presença de sintomas de DB, contribui significativamente para o diagnóstico. Outros exames não tem um papel bem estabelecido na DNB como teste do HLA-B51, PCR, VHS, testes neurofisiológicos e biopsia neural .

O tratamento é feito, basicamente, com drogas imunossupressoras e corticosteróides, entretanto, não há evidências de nível I sobre as opções de tratamento do DNB. As recomendações de abordagem baseiam-se principalmente em dados observacionais. Na forma parenquimatosa a maioria dos neurologistas com experiência no manejo da DNB trata **uma recidiva ou apresentação aguda com infusões diárias de metil prednisolona, seguidas por um curso de corticosteróides orais** em paralelo ao tratamento dado para outras recidivas neuroinflamatórias do SNC. Estudos retrospectivos mostraram que dois terços dos pacientes com lesões no tronco encefálico ou lesões cerebrais apresentam boa recuperação em resposta aos ciclos de esteróides, mas o outro terço tem recidiva de recaídas ou curso progressivo. **Terapia modificadora da doença (TMD), representada pelos anti-metabólicos, deve ser considerada após** recidiva significativa no parênquima, dependendo da gravidade, **má resposta a esteróides, recaídas neurológicas prévias, evolução da doença** e outras características sistêmicas associadas à DB. A decisão do **momento do início das TMD nem sempre é simples.** O raciocínio é **ajudar no controle do processo inflamatório, prevenir ou reduzir a frequência de novas recidivas neurológicas, reduzir a exposição a esteróides** e possivelmente **controlar as outras características sistêmicas dessa doença multissistêmica.** Por causa

Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

de seu perfil de efeitos colaterais relativamente previsível e baixo, **a azatioprina é comumente usada como a primeira droga de escolha nas TMD**, em muitos centros para as manifestações graves de DB, incluindo NBD. Existem outras publicações relatando sucesso com TMD **alternativos para NBD, incluindo micofenolato mofetil, metotrexato, clorambucil e ciclofosfamida. A ciclosporina, eficaz no tratamento da DB ocular, é associada a maior risco de desenvolvimento de DCN** não sendo indicada nesta manifestação. **Os agentes anti TNF têm sido usados e o infliximabe foi relatado como eficaz no tratamento da DNB, com obtenção de resultados favoráveis e benefícios contínuos em estudos de acompanhamento em períodos de 1 e 4 anos**, sendo a experiência com seu uso maior do que a com etanercepte, tocilizumabe e interferon alfa. O adalimumabe tem sido relatado como uma alternativa eficaz ao infliximabe.

O prognóstico é ruim quando há envolvimento parenquimatoso do SNC, aumento de proteína e/ou de células no LCR, lesão do tronco cerebral ou mielopatia, **progressão precoce da doença**, curso progressivo primário (envolvimento lento com piora dos sinais e sintomas neurológicos em meses ou anos, sem ataques precedentes) ou secundário (envolvimento lento com piora dos sinais e sintomas neurológicos, após, no mínimo, um ataque prévio ou progressão step-wise se houver mais de um ataque), recaída durante a redução do uso de drogas e recidivas frequentes. **Quando uma ou mais características de mau prognóstico são encontradas é importante considerar a antecipação de um TMD.**

O Sistema Único de Saúde (SUS), considera esta doença no painel de doenças raras e para tal ainda não há Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêutica para sua abordagem. Existe apenas o PCDT de uveíte não infecciosa que aborda o acometimento ocular da DB com uso de corticóides, azatioprina e ciclosporina ou glicocorticoide. Assim pode se inferir a disponibilização de azatioprina para esta doença por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF). Entretanto não há

Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

citação no SUS do uso do infliximabe em relação a DB. O infliximabe está disponível no SUS, conforme os PCDT para tratamento da artrite reumatóide da doença de Crohn por meio do CEAF,

A quetiapina pertence a um grupo de medicamentos chamado antipsicóticos, os quais melhoram os sintomas de alguns tipos de transtornos mentais como esquizofrenia, episódios de mania e de depressão associados ao transtorno afetivo bipolar, estando disponível no SUS conforme PCDT da enfermidade Transtorno Esquizoafetivo no CEAF.

Conclusão: trata-se de **DB em paciente jovem com apresentação de forma grave e acometimento do SNC**, determinado que já fez **uso de corticóides, ciclofosfamida e azatioprina, metrotexate evoluindo com refratariedade e atividade da doença com persistência das manifestações neurológicas**, dependência para as atividades diárias. **Necessita do uso de Infliximabe** para tratamento da doença.

A DB é uma doença rara e sua forma DNB é considerada grave. Não há evidências de nível I sobre as opções de tratamento do DNB as recomendações do Consenso Internacional baseiam-se principalmente em dados observacionais. Este consenso recomenda o uso de corticóides e drogas imunossupressoras. O TMD é indicado em quadros com sinais de mau prognóstico como recidivas frequentes, progressão precoce da doença como a esta paciente. A azatioprina é recomendada como TMD de primeira linha e suas alternativas incluem micofenolato mofetil, metotrexato e ciclofosfamida. Os agentes anti TNF tem sido usados e o infliximabe foi relatado como eficaz no tratamento da DNB, com obtenção de resultados favoráveis e benefícios contínuos em estudos de acompanhamento em períodos de 1 e 4 anos.

No SUS as drogas requeridas: azatioprina, quetiapina e infliximabe estão inscritas na RENAME e são disponibilizadas por meio do CEAF. Entretanto ainda não existe PCDT que abordem a DNB. Há citação apenas

Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

do acometimento ocular pela DB no **PCDT de uveíte** que disponibiliza **azatioprina** e ciclosporina para este fim. Quanto ao **infliximabe está disponível no SUS para tratamento da artrite reumatóide e doença de Crohn. A quetiapina está disponível para transtornos esquizoafetivo.**

IV – REFERÊNCIAS:

- 1) Kalra S, Silman A, Akman-Demir G, Bohlega S, Borhani-Haghighi A, Constantinescu CC, Houman H, Mahr A, Salvarani C, Sfikakis PP, Siva A, Al-Araji A. Diagnosis and management of Neuro-Behçet's disease: International Consensus Recommendations. **J Neurol.** 2014; 261:1662–76. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4155170/pdf/415_2013_Article_7209.pdf.
- 2) Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 1158, de 18 de Novembro de 2015 Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas das Uveítes Posteriores não Infeciosas – Brasília, 2015. 16p. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/pcdt_uveites-posteriores_2015.pdf.
- 3) Mendes D, Correia M, Barbedo M, Vaio T, Mota M, Gonçalves O, Valente J. Behçet's disease--a contemporary review. **J Autoimmun.** 2009;32(3-4):178-8. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.aut.2009.02.011>.
- 4) Ministério da Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais RENAME 2018 – Brasília, 2018. 219p. Disponível em: <http://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2018/11/RENAME-2018.pdf>.

V – DATA:

21/12/2018 NATJUS - TJMG