



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiz de Direito Dr. Wagner Aristides Machado da Silva
Pereira

PROCESSO Nº.: 50026337420208130707

SECRETARIA: Vara da Fazenda Pública

COMARCA: Varginha

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: N. M. F.

IDADE: 60 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento Abatecepte

DOENÇA(S) INFORMADA(S): CID 10 M 35.1

FINALIDADE / INDICAÇÃO: A autora padece de esclerose sistêmica progressiva com síndrome de sharp associada a doença mista do tecido conjuntivo (CID M35-1), sendo indicada a necessidade do tratamento com a medicação abatecepte 250 mg, a ser aplicada inicialmente uma primeira dose de 750mg IV, nas semanas 0, 2 e 4 do tratamento, e, como manutenção, a aplicação de três frascos de 250 mg IV diluído, a cada 4 semanas de forma contínua, em centro de infusão.

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 20.480

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2020.0001832

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

1) o medicamento/aparelho postulado tem indicação de bula/do fabricante para o tratamento proposto? Está aprovado pela ANVISA para ser comercializado no Brasil no uso proposto? 2) há pedido de inclusão do medicamento/aparelho nos protocolos clínicos do SUS? se já foi analisado o pedido, qual a conclusão do parecer? 3) todas as alternativas terapêuticas



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

atualmente disponíveis no SUS já foram tentadas? em caso negativo, qual é o tratamento ainda não tentado? há contraindicação ao tratamento não tentado levando-se em conta as demais condições clínicas do paciente? 4) há evidência científica de que o uso do medicamento/aparelho postulado tem resposta satisfatória e/ou superior aos tratamentos disponíveis no SUS? 5) o uso do medicamento/aparelho postulado impõe risco à saúde do paciente (efeitos colaterais severos, comorbidades, toxicidade, etc)? 6) quais os riscos para o paciente com o diagnóstico acima que não trata adequadamente a doença? há risco de morte? 7) outras informações consideradas úteis na análise jurídica do caso

III - CONSIDERAÇÕES SOBRE O CASO

Conforme documentação médica datada de 30/07/2019, 28/02/2020 trata-se de NMF, **60 anos, em tratamento reumatológico desde 2007, com diagnóstico de esclerose sistêmica progressiva com pulmão esclerodérmico e síndrome de Sjögren associada - Doença mista do tecido conjuntivo, síndrome de sharp. Quadro inicial em 2007 com dores articulares e musculares. Com comprometimento cutâneo severo, espessamento da pele, fenômeno de Raynaud, calcinose e micro ulcerações das polpas digitais, poliartrite assimétrica principalmente das mãos e pés com deformidade e mão em garra, síndrome da alça intestinal cega, aumento da área cardíaca, ectasia de tronco pulmonar e hipertensão pulmonar. Fez uso de hidroxicloroquina, prednisona, ciclofosfamida, metotrexate e azatioprina com evolução da doença e piora do quadro respiratório. Em uso de prednisona, risendronato de cálcio, sildenafil, domperidona e codeína. Necessita do uso de a de abatecepte de forma contínua, em centro de infusão.**

O CID M 35.1 refere-se a outras síndromes superposta de afecções sistêmicas do tecido conjuntivo. A doença mista do tecido



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

conjuntivo (MCTD), é uma doença rara que combina características de várias doenças mesenquimais. Segundo os conceitos atuais, a doença engloba manifestações de cinco outras doenças, principalmente do lúpus eritematoso sistêmico (LES), esclerose sistêmica (EM), polimiosite ou dermatopolimiosite (PM) e/ou artrite reumatóide (AR). Tem pico de incidência na adolescência, por volta dos 20 anos. Cerca de 80% das pessoas que têm essa doença são mulheres. A causa da DMTC é desconhecida. Em alguns pacientes, a doença evolui para esclerodermia clássica ou LES.

Entre seus principais **sintomas destacam-se o fenômeno de Síndrome de Raynaud; as poliartralgias de mãos, as miosite inflamatória e esclerodactilia e mialgias. Edema difuso inicial nas mãos é típico, mas não universal. Pode começar com inflamação das juntas, mais comum em mãos, com duração de mais de 1 mês ou inchaço nos dedos ou nas mãos; também pode começar com fenômeno de Raynaud. Estes são os sintomas iniciais mais comuns e ocorrem em 90% dos casos. Os achados da pele incluem exantemas semelhantes aos de lúpus ou dermatomiosite. Pode haver alterações cutâneas sistêmicas difusas do tipo esclerose, bem como necrose isquêmica ou ulceração nas pontas dos dedos. A maioria dos pacientes têm poliartralgias, e 75% deles têm artrite. Frequentemente, a artrite não é deformante, mas as alterações erosivas e as deformidades similares às encontradas na AR (p. ex., deformidade em botoeira e em pescoço de cisne) podem estar presentes. É comum fraqueza dos músculos proximais com ou sem dor à palpação, tipicamente nas pessoas com níveis elevados de enzimas musculares. Pode acometer vísceras com destaque para o comprometimento renal (mais comumente a nefropatia membranosa) em cerca de 25% dos pacientes, sendo tipicamente leve;**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

o comprometimento grave, com morbidade ou mortalidade, é atípico. Os pulmões são afetados em até 75% dos pacientes com DMTC, sendo uma manifestação grave. A doença pulmonar intersticial (DPI) é a manifestação pulmonar mais comum e a hipertensão pulmonar (HP) é uma das principais causas de morte. Também pode ocorrer insuficiência cardíaca e a síndrome de Sjögren pode se desenvolver.

Deve-se suspeitar de DMTC quando características adicionais estão presentes nos pacientes que parecem ter LES, esclerodermia e poliarterite, ou seja com manifestações de mais de uma síndrome reumatológica. A pesquisa anticorpos nucleares (ANA), anticorpos para antígeno nuclear extraível (anticorpos para ribonucleoproteico U1 - anti-U1 RNP), anticorpos de Smith (Sm) e anti-DNA devem ser feitas. **Quase todos os pacientes têm altos títulos de ANA fluorescentes e títulos muito altos de anti-RNP U1.** Os anticorpos anti-Sm e o DNA de cadeia dupla são negativos na DMTC por definição e são dosados para excluir outras doenças. Os fatores reumatóides frequentemente estão presentes e os títulos podem ser muito altos.

O prognóstico desta síndrome é habitualmente benigno, o desfecho porém depende muito das manifestações predominantes. Em geral a taxa de sobrevivência global em 10 anos é de cerca de 80%. **Pacientes com características de esclerodermia e polimiosite têm um prognóstico pior.** Os pacientes têm risco maior de aterosclerose. **As causas de morte incluem HP,** insuficiência renal, infarto do miocárdio, perfurações do cólon, infecção disseminada e hemorragia cerebral. **Alguns pacientes têm remissões por muitos anos sem tratamento.**

Não há nenhum tratamento específico para a DMTC e a medicação destina-se aos sintomas específicos de cada colagenose envolvida, para gerenciamento da doença. Geralmente é similar, ao



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

tratamento de LES ou fenótipo clínico dominante. Inclui o uso de drogas anti-inflamatórias não esteroides (AINES), antimaláricos, corticoides e imunossupressores tais como metotrexato, azatioprina, micofenolato de mofetila, ciclosporina e agentes biológicos). Frequentemente a forma leve é controlada com AINES, antimaláricos ou baixas doses de corticoides. A maioria dos pacientes com doença moderada a grave respondem a corticoide, particularmente se tratados precocemente, e aos imunossupressores. Quando há grave envolvimento de órgãos, geralmente são necessárias doses mais altas de corticoides e imunossupressores adicionais. O tratamento dessas doenças é o mesmo para pacientes que tenham miosite ou esclerodermia. Deve-se tratar os pacientes com Raynaud, de acordo com os seus sintomas e tolerância das alterações de pressão arterial usando os bloqueadores do canal de cálcio (nifedipina) e inibidores da fosfodiesterase (tadalafila). Todos os pacientes devem ser atentamente monitorados quanto à arterosclerose. Pacientes submetidos a terapia com corticoides a longo prazo devem receber profilaxia para osteoporose e profilaxia para infecções oportunistas, como pelo *Pneumocystis jirovecii*, ao usar terapia imunossupressora combinada.

Alguns especialistas encorajam a triagem periódica de DPI com HP por meio de provas da função pulmonar e/ou ecocardiografia a cada um a 2 anos, dependendo dos sintomas para se detectar esta hipertensão o mais cedo possível. Apesar do desenvolvimento, nas últimas duas décadas, de uma série de terapias biológicas que resultaram em melhorias significativas no tratamento das manifestações sistêmicas da DMTC, o manejo da DPI associada à DMTC mudou pouco. No momento, não existem terapias aprovadas para DPI secundária a DMTC. A terapia convencional inclui a combinação de corticóides, que na maioria dos



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

casos é eficaz, agentes imunossupressores como ciclofosfamida, azatioprina. Na esclerodermia relacionada a DMTC a ciclofosfamida é o padrão de tratamento aceito para indivíduos com DPI grave ou progressiva. Drogas como a bosentana ou sildenafil podem ser prescritos. ECR atuais tem demonstrado que o rituximabe parece ser tratamento efetivo para pacientes com a forma progressiva severa da DPI, permitindo postergar a necessidade de transplante. Não há indicação na literatura do uso de abatecepte na esclerodermia ou DMTC.

Abatacepte é uma proteína de fusão humana recombinante que inibe seletivamente a ativação das células T do sistema imune. Segunda a ANVISA, tem indicação em bula no tratamento da AR. Seu uso visa a redução dos sinais e sintomas, indução de resposta clínica principal, inibição da progressão do dano estrutural e melhora da função física em pacientes na doença moderada a grave, pela redução do processo inflamatório. No SUS as apresentações de uso intravenoso e subcutâneo estão incorporadas, para os casos de AR com falha ou de contraindicação absoluta aos anti-TNF. Não tem indicação em bula para tratamento da ESP, tão pouco é recomendada em revisões da literatura no tratamento da HP da DMTC.

Conclusão: trata-se de paciente com 60 anos, desde 2007 em tratamento reumatológico para ESP com pulmão esclerodérmico, síndrome de Sjögren - DMTC, síndrome de sharp. Com comprometimento cutâneo severo, fenômeno de Raynaud, poliartrite assimétrica principalmente das mãos e pés, mão em garra, síndrome da alça intestinal cega, ectasia de tronco pulmonar, cardiomegalia e HP. Fez uso de hidroxicloroquina, azatioprina, prednisona, ciclofosfamida, metotrexate com evolução da doença e piora do quadro respiratório. Em uso de risendronato de



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

cálcio, prednisona, sildenafil, domperidona e codeína. Necessita de abatecepte de forma contínua.

MCTD é uma doença rara, de causa desconhecida, que combina características de várias doenças mesenquimais como o LES, ESP, PM/DM e/ou AR. Predomina em mulheres, com pico de incidência na adolescência. Entre seus principais sintomas destacam-se o fenômeno de Síndrome de Raynaud; as poliartralgias de mãos, as miosite, esclerodactilia e mialgias. Os pulmões são afetados em até 75% dos casos, sendo uma manifestação grave. A DPI é a apresentação pulmonar mais comum e a HP é uma das principais causas de morte.

Apesar do desenvolvimento de uma série de terapias biológicas que resultaram em melhorias significativas no tratamento das manifestações sistêmicas da DMTC, o manejo da DPI associada à DMTC mudou pouco. No momento, não existem terapias aprovadas para DPI secundária a DMTC. A terapia convencional inclui a combinação de corticóides, que na maioria dos casos é eficaz, agentes imunossupressores como ciclofosfamida, azatioprina. Na presença de ESP relacionada a DMTC a ciclofosfamida é o padrão de tratamento aceito para indivíduos com DPI grave ou progressiva.

Abatacepte, proteína de fusão humana recombinante que inibe seletivamente a ativação das células T do sistema imune, está recomendada pela ANVISA em bula para o tratamento da AR atividade moderada a grave. Está disponível no SUS, nas apresentações de uso intravenoso e subcutâneo nos casos de AR com falha ou de contraindicação absoluta aos anti-TNF. Não tem indicação em bula para tratamento da ESP, tão pouco é citada em revisões como tratamento da HP da DMTC.

IV – REFERÊNCIAS:



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

- 1) Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à saúde. Portaria conjunta no 09, de 28/agosto/2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Esclerose Sistêmica. Brasília, 2017. 39p. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT-Esclerose-Sistemica.05-09-2017.pdf>
- 2) Ministério da Saúde Secretaria da Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. CONITEC. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite reumatóide. Brasília, abril de 2019. 147p. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatrio_PCDT_Artrite_Reumatoide_CP21_2019.pdf.
- 3) Vacchi C, Sebastiani M, Cassone G, Cerri S, Della Casa G, Salvarani C, Manfredi A. Therapeutic Options for the Treatment of Interstitial Lung Disease Related to Connective Tissue Diseases. A Narrative Review. **J. Clin. Med.** 2020; 9:407-21. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/2/407/htm>.
- 3) Rhee L, Gabler NB, Sangani S, Praestgaard A, Merkel PA, and Kawut SM. Comparison of Treatment Response in Idiopathic and Connective Tissue Disease–associated Pulmonary Arterial Hypertension. **Am J Respir Crit Care Med.** 2015;192(9):1111-7. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4642205/pdf/rccm.201507-1456OC.pdf>.
- 4) Steele P, Coghlan G, Gaine S, Channick R, Di Scala L, Galie N, Ghofrani HA, Hoeper MM, Lang I, McLaughlin V, Preiss R, Rubin LJ, Simonneau G, Sitbon O, Tapson VF, Chin K. Targeting the prostacyclin pathway in the treatment of connective tissue disease associated pulmonary arterial hypertension (PAH): insights from the randomized controlled GRIPHON trial with selexipag. **Pulmonary circulation.** 2017; 7(1), 270-5. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5772136/pdf/40256_2017_Article_262.pdf.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

- 5) Tspouri V, Saunders P, Keir GJ, Ashby D, Fletcher SV, Gibbons M, Szigeti M, Parfrey H, Renzoni EA, Denton CP. Rituximab versus cyclophosphamide for the treatment of connective tissue disease associated interstitial lung disease (RECITAL): a randomised controlled trial **Trials**. 2017;18:275 Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5471887/pdf/13063_2017_Article_2016.pdf.
- 6) Maxwell L, Singh JA. Abatacept for rheumatoid arthritis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2009, Issue 4. Art. No.: CD007277. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007277.pub2/epdf/full>.
- 7) Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, Tanjong Ghogomu E, Tugwell P. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2009, Issue 4. Art. No.: CD007848. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007848.pub2/epdf/full>.
- 8) Robles-Perez A, Dorca J, Castellví I, Nolla JM, Molina-Molina M, Narváez J. Rituximab effect in severe progressive connective tissue disease-related lung disease: preliminary data. **Rheumatol Int**. 2020; 40:719–26. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00296-020-04545-0>.
- 9) ORENCE Abatacepte Bristol-Myers Squibb ANVISA. 20 p. Disponível em: <http://www.4bio.com.br/wp-content/uploads/2019/06/ORENCIA-407.pdf>.

IV – DATA:

23/11/2019 NATJUS - TJMG