



## 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. Francisco Lacerda de Figueiredo

**PROCESSO Nº.:** 50053913820218130433

**SECRETARIA:** 2ª VARA EMPRESARIAL E DE FAZENDA PÚBLICA

**COMARCA:** Montes Claros

#### **I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:**

**REQUERENTE:** J. F. A.

**IDADE:** 4 anos

**PEDIDO DA AÇÃO:** Medicamento Imunoglobulina humana

**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** CID 10

**FINALIDADE/INDICAÇÃO:** Tratamento da Síndrome de Kawasaki

**REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRMMG 57.186

**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2021.0002263

#### **II – PERGUNTAS DO JUÍZO:**

Solicito, no prazo de 72 horas, informações sobre o tratamento com imunoglobulina humana

#### **III - CONSIDERAÇÕES SOBRE O CASO:**

Conforme a documentação médica datada de , trata-se de **JFA, 1 ano, 18 kg, com manifestações clínicas e laboratoriais doença de Kawasaki (quadro clínico recente de febre alta persistente por 5 dias. exantema macular pápulo-pruriginoso, clássica língua em framboesa, descamação leve das mãos, aumento importante das transaminases, plaquetas > 450.000, PCR elevado, acolha fecal, oligúria prestação e linfadenomegalia, com fator epidemiológico (menor de 5 anos) e sem probabilidade de outra doença. Apresenta necessidade urgente de imunoglobulina na dose única de 2g/kg totalizando 36 gramas (7 frascos de 5g), que tem maior efetividade se dada nos primeiros 7 a 10 dias.**

1/10



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

A doença de Kawasaki (**DK**) é uma vasculite sistêmica e aguda de etiologia desconhecida. Constitui a principal causa de doença cardíaca adquirida em crianças nos EUA. Ocorre mais frequentemente em meninos do que em meninas (1,5 a 1,7:1), com **85% dos casos ocorrendo em crianças com menos de cinco anos**, sendo rara após os oito anos. Pode atingir crianças de todas as raças, tendo maior incidência entre os descendentes asiáticos. Sua **causa permanece desconhecida apesar de as características clínicas** (doença febril autolimitada) **e epidemiológicas** (sazonalidade e caráter epidêmico) **favorecerem a hipótese de um agente infeccioso ser o determinante causal**, que, ainda não está identificado, que determina alterações clínicas em indivíduos susceptíveis geneticamente

**Caracteriza-se por febre alta por cinco dias ou mais, conjuntivite bilateral não exsudativa, eritema e edema de orofaringe, lábios e mucosa oral com língua em framboesa, alterações de extremidades, linfonodomegalia cervical, exantema polimórfico. Aneurismas e estenoses de artérias coronárias são comuns em percentual que varia de 20 a 25% dos pacientes não tratados, podendo posteriormente levar a infarto agudo do miocárdio e morte súbita.** Na ausência de teste diagnóstico específico ou achado clínico patognomônico, pesquisadores, estabeleceram critérios clínicos e achados laboratoriais para facilitar seu diagnóstico. Os achados laboratoriais a despeito de não serem específicos da doença, são muito característicos quando associados a alterações clínicas. Assim a presença de **febre persistente durante cinco dias ou mais, associada a quatro dos outros cinco critérios clínicos, fecha o diagnóstico de DK**, que é reforçado pelos achados laboratoriais.

Critérios diagnósticos com base em achados clínicos e laboratoriais da DK segundo a American Heart Association



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

| Achados clínicos                                                                | Achados laboratoriais                              |
|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Febre por cinco dias ou mais                                                    | Leucocitose com neutrofilia e desvio para esquerda |
| Conjuntivite não purulenta                                                      | Anemia normocítica e normocrômica                  |
| Língua framboesiforme, eritema e edema de orofaringe, fissuras e eritema labial | Elevação da: VHS, PCR                              |
| Eritema e edema de mãos e pés com descamação periungueal                        | Trombocitose                                       |
| Exantema escarlatiniforme, morbiliforme ou polimórfico                          | Aumento moderado das transaminases                 |
| Linfonodomegalia cervical                                                       | Hipoalbuminemia, hiponatremia                      |
|                                                                                 | Piúria estéril, líquido sinovial sem leucocitose   |

**Com a evolução da fase aguda, outros achados clínicos secundários da DK, podem ser observados:**

|                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Cardíacos:</b> miocardite, pericardite, regurgitação valvar, aneurisma de artérias coronárias,                                                                                       |
| <b>Músculoesqueléticos:</b> poliartrite e/ou artralgia, rabdomiólise                                                                                                                    |
| <b>Gastrointestinais:</b> diarreia, dor abdominal, vômitos, disfunção hepática, pancreatite, vesícula hidrópica, intussuscepção, pseudo-obstrução intestinal, ascite, infarto esplênico |
| <b>Pulmonares:</b> derrame pleural, atelectasia, infiltrado pulmonar reticulogranular, sintomas influenza like                                                                          |
| <b>Genitourinários:</b> uretrite, prostatite, cistite, priapismo, insuficiência renal aguda, nefrite intersticial, síndrome nefrótica                                                   |
| <b>Neurológicos:</b> meningite asséptica, surdez neurosensorial                                                                                                                         |
| <b>Dermatológicos:</b> eritema e indicação em sítio de vacinação de BCG, linhas de Beau, gangrena de dedos                                                                              |

O curso evolutivo das lesões coronarianas pode se modificar temporalmente, após um ou dois anos a partir do início do quadro em de 50 a 67% dos vasos com aneurismas coronarianos. **Os aneurismas podem persistir e evoluir com estenose, oclusão ou tortuosidades, principalmente os gigantes. As estenoses são progressivas, e juntamente oclusão trombótica do aneurisma pode levar ao infarto (IAM), principal causa de morte na DK.** O alto risco de IAM existe principalmente no 1º ano após a doença. Assim **o prognóstico depende da presença de lesões cardíacas e mortes são decorrentes das sequelas destas lesões.** O pico de mortalidade ocorre entre 15 e 45 dias após o



## **Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais**

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

início da febre; muitos casos, porém, aparecem tardiamente por IAM secundário à trombose coronariana em áreas de aneurisma ou, mais raramente, por ruptura de aneurismas.

**O tratamento da DK na fase aguda visa reduzir a resposta inflamatória na parede da artéria coronária e prevenir a vasculite com suas consequências (trombose e aneurisma), enquanto a terapêutica nas fases subaguda e de convalescença objetiva prevenir a isquemia miocárdica e o infarto. A imunoglobulina intravenosa (IGIV) é o principal medicamento na DK sendo utilizada na fase aguda, preferencialmente nos primeiros sete a 10 dias da doença, a fim de diminuir a prevalência de anormalidades das artérias coronárias e abreviar a duração dos sintomas clínicos. É preparada a partir de plasma humano, pasteurizado para reduzir o risco de infecções virais, assim seu custo é relativamente elevado. Pode ser liberada, se cumprir os requisitos necessários, pelo Sistema Único de Saúde em situações específicas, como parte dos medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica inscritos na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), após avaliação de um processo documental, pelo órgão estadual competente. É a única droga capaz de diminuir o risco de lesões cardíacas. Pode ainda normalizar mais rapidamente as proteínas inflamatórias de fase aguda, mas não a velocidade de VHS e melhorar a função miocárdica. Estudo retrospectivo concluiu que o início tardio da IGIV, após o oitavo dia de doença, reduz as chances de sucesso terapêutico. Os pacientes devem ser tratados com IGIV na dose de 2g/kg em infusão única durante período variável de 10 a 12 horas (nível de evidência A) juntamente com ácido acetilsalicílico (AAS) na dose de 80- 100mg/kg. A infusão da IGIV antes do quinto dia de doença não previne as sequelas cardíacas mais do que o tratamento feito**



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

do quinto ao sétimo dia de doença; essa infusão precoce aumenta a necessidade de retratamento. **Pode ocorrer os seguintes efeitos colaterais menores** como sintomas vasomotores: cefaléia, febre e calafrios, hipotensão, além de outras alterações transitórias como leucopenia, neutropenia ou proteinúria. **Raramente ocorrem complicações severas** como meningite asséptica, trombose, choque anafilático, efeitos adversos dermatológicos e insuficiência renal aguda. Os mecanismos de ação da IGIV permanecem desconhecidos. Várias teorias têm sido aventadas para os possíveis mecanismos como supressão de macrófagos e monócitos ativados, bloqueio da interação entre o endotélio e as células natural killers, estimulação de receptores inibitórios, modulação de produção de citocinas, neutralização de superantígenos bacterianos, diminuição da síntese de anticorpos e aumento da atividade de linfócitos T supressores. Cerca de **10% dos pacientes com DK não respondem à infusão da primeira dose de IGIV, ou seja, há persistência da febre ou sua recrudescência 36 horas após a primeira infusão de IGIV; esses pacientes são “não respondedores” à terapia inicial e apresentam maior risco de alterações coronarianas.** Nesses casos os estudiosos recomendam o retratamento, isto é, a **segunda dose de IGIV de 2g/kg em dose única. (nível de evidência C).** Alguns centros realizam a terceira dose de IGIV, porém com resposta clínica variável.

**O AAS em altas doses apresenta efeito anti-inflamatório e em baixas doses inibição da agregação plaquetária em crianças com Kawasaki. Assim, é utilizada na fase aguda na dose de 80-100mg/kg/dia dividida em quatro tomadas diárias para potencializar o efeito anti-inflamatório da IGIV, porém não diminui a frequência de anormalidades coronarianas. A duração do seu uso nestas dosagens varia conforme o serviço e assim que terminada sua indicação nesta dosagem deve ser**



## **Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais**

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

usada na dose de 3-5mg/kg/dia por seis a oito semanas a partir do início da doença (nível C de evidência). Em crianças com anormalidades cardíacas, deve ser mantida indefinidamente (nível B de evidência). Nas fases subaguda e de convalescença de pacientes com aneurismas coronarianos esta dose baixa deve ser mantida, visando prevenir a trombose (ativação plaquetária) e estenose do vaso, sendo a principal terapêutica para crianças com pequenos e médios aneurismas. O regime mais comum nos aneurisma gigante é AAS em baixas doses associada ao warfarin com objetivo de manter o INR entre dois e 2,5 (nível de evidência C). **Outros agentes antiplaquetários também são utilizados (clopidogrel, ticlopidina, dipyridamol) e, associados à aspirina, têm-se mostrado mais efetivos em bloquear a agregação plaquetária.** O ibuprofeno está contra-indicado concomitante ao AAS e deve se ter cuidado com a possibilidade de síndrome de Reye caso a criança com DK em uso de AAS apresente varicela ou influenza.

**Os corticosteróides têm sido usados nos casos em que os pacientes não responderam ao tratamento inicial com IGIV mais AAS. Não obstante, os resultados após uso de corticóides são controversos. Estudo mostrou que o corticóide reduz os níveis plasmáticos das proteínas de fase aguda (VHS e proteína C reativa), mas não diminui risco das anormalidades cardíacas, tempo de internação hospitalar, duração da febre e número de eventos adversos. Os estudos recomendam o uso de corticóide em pacientes que tomaram duas doses de IGIV sem resposta clínica (Kawasaki refratário). O regime mais utilizado é a pulsoterapia com metilprednisolona 30mg/kg/dia infundida em 2 ou 3 horas uma vez ao dia durante 3 dias. Não há protocolos direcionados para o tratamento de DK refratária. Outros terapias e medicamentos têm sido utilizados nesses casos com resultados**



## **Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais**

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

**favoráveis, mas todos com base em relatos de casos ou estudos não randomizados e não controlados como: a plasmaférese (nível de evidência C); o uso de imunossuppressores (ciclofosfamida ou ciclosporina associados à prednisona ou metilprednisolona) com sucesso na melhora da febre, sem alterar as anormalidades cardíacas; agentes citotóxicos (metotrexato) com efeitos adversos importantes; abciximab, inibidor do receptor de glicoproteína IIb/IIIa plaquetário, usado nas fases aguda/subaguda em pacientes com aneurismas grandes, com boa regressão no diâmetro do aneurisma e agentes biológicos (infliximab) anticorpo monoclonal contra o TNF alfa com necessidade de estudos para avaliar e confirmar as indicações de seu uso.**

**Conclusão: trata-se de criança de 1 ano, com manifestações clínicas, laboratoriais e fator epidemiológico de doença de Kawasaki e sem probabilidade de outra doença. Apresenta necessidade urgente de imunoglobulina na dose única de 2g/kg totalizando 36 gramas (7 frascos de 5g), que tem maior efetividade se dada nos primeiros 7 a 10 dias.**

**A DK é uma vasculite sistêmica e aguda, principal causa de doença cardíaca adquirida em crianças. Sua etiologia é desconhecida. Ocorre mais frequentemente em meninos com menos de cinco anos.**

**Seu tratamento DK na fase aguda visa reduzir a resposta inflamatória na parede da artéria coronária e prevenir a vasculite com suas consequências (trombose e aneurisma), enquanto a terapêutica nas fases subaguda e de convalescença objetiva prevenir a isquemia miocárdica e o infarto. A IGIV é o principal medicamento na DK sendo utilizada na fase aguda, preferencialmente nos primeiros sete a 10 dias da doença, a fim de diminuir a prevalência de anormalidades das artérias coronárias e abreviar a duração dos sintomas clínicos. Pode ser liberada, se cumprir os requisitos necessários, pelo Sistema Único**



## **Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais**

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

de Saúde em situações específicas, como parte dos medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica inscritos na (RENAME), após avaliação de um processo documental, pelo órgão estadual competente. É a única droga capaz de diminuir o risco de lesões cardíacas. Seu início tardio, após o oitavo dia de doença, reduz as chances de sucesso terapêutico. Dose de uso é de 2g/kg em infusão única por 10 a 12 horas (nível de evidência A) juntamente com o AAS na dose de 80- 100mg/kg. O AAS em altas doses é utilizado na fase aguda, para potencializando o efeito anti-inflamatório da IGIV, porém sem diminuir a frequência de anormalidades coronarianas. Usado na dose de 3-5mg/kg/dia por 6 à 8 semanas a partir do início da doença (nível C de evidência) e mantido indefinidamente em crianças anormalidades cardíacas (nível B de evidência). Deve ser mantida, nas fases subaguda e de convalescença em pacientes com aneurismas coronarianos, visando prevenir a trombose e estenose do vaso. Outros agentes antiplaquetários também são utilizados (clopidogrel, ticlopidina, dipiridamol) e, associados à aspirina, têm-se mostrado mais efetivos em bloquear a agregação plaquetária. Corticosteróides têm sido usados nos casos em que os pacientes não responderam ao tratamento inicial com IGIV mais AAS, com resultados controversos. O uso de outras drogas como: a plasmaférese (nível de evidência C); imunossuppressores; agentes citotóxicos; abciximab e agentes biológicos em sido usados porém com base em relatos de casos ou estudos não randomizados e não controlados, faltand o estudos que fortaleçam estas indicações.

### **IV - REFERÊNCIAS:**

1- Castro PA, Urbano LMF, Costa IMC. Doença de Kawasaki. **An Bras Dermatol.** 2009;84(4):317-31. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/abd/v84n4/v84n04a02.pdf>.



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

- 2- Lotit APN, Silva CAA, Terreri MTRA, Sacchetti SB. Atualização de Condutas em Pediatria. Recomendação nº 44. Doença de Kawasaki SPSP - Departamento de Reumatologia. Gestão 2007-2009. São Paulo, 2009. 6p. Disponível em: [https://www.spsp.org.br/site/asp/recomendacoes/Rec\\_44\\_Kawasaki.pdf](https://www.spsp.org.br/site/asp/recomendacoes/Rec_44_Kawasaki.pdf).
- 3- Yamaji N, da Silva Lopes K, Shoda T, Ishitsuka K, Kobayashi T, Ota E, Mori R. TNF- $\alpha$  blockers for the treatment of Kawasaki disease in children. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2019, Issue 8. Art. No.: CD012448. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012448.pub2/epdf/full>.
- 4- Wardle AJ, Connolly GM, Seager MJ, Tulloh RMR. Corticosteroids for the treatment of Kawasaki disease in children. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2017, Issue 1. Art. No.: CD011188. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011188.pub2/epdf/full>.
- 5- Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, Love S, Maconochie IK, Gupta A, Roman K, Dua JS, Flynn I. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2003, Issue 4. Art. No.: CD004000. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004000/epdf/full>.
- 6- Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, Shuman ST, Bolger AF, Ferrieri P, Baltimore RS, Wilson WR, Baddour LM, Levison ME, Pallasch TJ, Falace DA, Taubert KA. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Statement for Health Professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. **Pediatrics**. 2004;114:1708-33. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/01.CIR.0000145143.19711.78>.

7- McCrindle BW, Rowley AH, new burger JW, burns JC, Bolger AF, Gewitz M, Baker AL, Jackson MA, Takahashi M, Shah PB, Kobayashi ST, WU MH, Saji TT, Pahl E. On behalf of the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 35:e927-99. Disponível em:

<https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIR.0000000000000484>.

8- Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME 2020. Brasília, 2019. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_medicamentos\\_rename\\_2020.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_medicamentos_rename_2020.pdf).

### V - DATA:

04/05/2021NATJUS - TJMG