

## NOTA TÉCNICA

### IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

**SOLICITANTE:** MM. Juíza de Direito Dra Josselma Lopes da Silva Lages

**PROCESSO Nº.:** 50003778720228130417

**CÂMARA/VARA:** Vara Única

**COMARCA:** Mesquita

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

**REQUERENTE:** R. P. R.

**IDADE:** 48 anos

**PEDIDO DA AÇÃO:** Medicamento INFLIXIMABE – 100mg/ml

**DOENÇA(S) INFORMADA(S):**

**FINALIDADE / INDICAÇÃO:** Como opção terapêutica substituta à alternativa terapêutica disponível na rede pública - SUS

**REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRMMG 48.298, 69.833, 91.205

**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2022.0002911

### **II – PERGUNTAS DO JUÍZO:**

O INFLIXIMABE - 100mg/mg é aprovado pela ANVISA? b) É indicado para o tratamento da doença no estágio apontado nos documentos médicos anexos? c) Existe algum outro tratamento/medicamento que possa substituí-lo, com menor ônus para o plano de saúde contratado? Tecer outras considerações que julgar necessárias, tendo em vista os elementos essenciais de informação contidos na inicial e nos relatórios médicos

### **III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:**

Conforme a documentação médica datada de 26/11/2021, 22/03/2022, 18/04/222, 30/05/2022, trata-se de RPR, **48 anos, com sintomas iniciais desde 2015 e diagnóstico de arterite de Takayasu em janeiro de 2022, acompanhada pela reumatologia.** Apresentando internações recorrentes devido a progressão da doença. Última internação **identificada piora das áreas de estenose, com destaque para a aorta infra renal,** determinando distúrbio circulatório importantes com

isquemia crítica e necrose do 1º pododáctilo esquerdo, que foi amputado, parestesia de membros inferiores, claudicação intermitente e dor abdominal. Doppler seriado de 2021 e 2022 do membro inferior esquerdo com alteração do fluxo arterial. **Possibilidade de abordagem cirúrgica contraindicada no perioperatório devido a fragilidade arterial e risco de ruptura a mínima manipulação.** Evoluindo com **doença agressiva, extremamente grave, com sequelas irreversíveis, a despeito do do tratamento otimizado com drogas de primeira escolha: metotrexate corticoterapia oral em dose elevadas e pulsoterapia com metilprednisolona, com risco elevado de complicações definitivas e óbito. Necessita de infliximabe 100mg/ml em dose de ataque 12 frascos nas semanas 0,2 e 6 e 4 frascos a cada 8 semanas para manutenção por tempo indeterminado.**

**As vasculites primárias constituem processos clínico-patológicos resultantes de distúrbio imunológico, caracterizados pela presença de infiltrado inflamatório associado a lesão e destruição da parede vascular. De modo geral, a luz vascular está comprometida, resultando em estenose e trombose vascular e alterações isquêmicas dos tecidos vizinhos. As vasculites podem assumir diferentes formas de expressão, variando de processo inflamatório local auto-limitado, ao acometimento difuso e extremamente grave. Pode envolver vasos sanguíneos de qualquer tamanho, localização e tipo, tais como artérias de grande, médio ou pequeno calibre, arteríolas, capilares, vênulas e veias. As vasculites sistêmicas representam um grupo diversificado de distúrbios, caracterizados pela inflamação dos vasos sanguíneos com lesão vascular resultante de processos autoimunes. Apresentam-se como doenças subagudas de padrão heterogêneo que engloba desde síndromes com características próprias, até diferentes doenças com sobreposição de aspectos clínicos e patológicos, associadas a sinais e sintomas de inflamação crônica **que pode afetar qualquer sistema ou órgão.** Diferentes **critérios** têm sido propostos para a **classificação das****

**vasculites: clínicos, anatomopatológicos e etiopatogênicos.** Com a finalidade de solucionar os problemas de nomenclatura, patologistas e clínicos realizaram um **consenso internacional, em Chapel Hill** na Carolina do Norte, Estados Unidos definiu uma **classificação das vasculites sistêmicas de acordo com o calibre dos vasos comprometidos em vasculite de vasos de pequeno, médio ou grande calibre.** Assim podemos citar as vaculites de pequenos vasos (crioglobulinemia mista, vasculites associadas ao anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA), médio vasos (poliarterite nodosa), **grandes vasos** (arterite de células gigantes, **arterite de Takayasu- TAK**), tamanho variado dos vasos (doença de Bechet).

**O diagnóstico das vasculites, a despeito do considerável avanço nos últimos anos, ainda carece de critérios absolutos e estabelecidos.** Existe um grande estudo multicêntrico em curso Diagnostic and Classification Criteria in Vasculitis Study (DCVAS) dedicado à criação desses critérios, com o intuito de melhorar a capacidade diagnóstica para estas doenças, pois ainda restam muitos pontos a serem esclarecidos nesse grupo de doenças, dado o seu caráter heterogêneo. Atualmente **o diagnóstico é feito com base na relação dos achados da história clínica, sintomas, alterações do exame físico e resultados de análises laboratoriais ou de outros exames complementares.** O quadro clínico do doente depende dos órgãos acometidos, do tamanho dos vasos envolvidos, da gravidade da doença e do tipo de vasculite. Pode desenvolver-se muito lentamente ou ter um início súbito ao longo de dias ou semanas. A TAK resulta numa doença multissistêmica que apresenta um curso insidioso e se caracteriza por inflamação e necrose da parede de grandes vasos.

Alguns **sintomas inespecíficos são comuns a quase todas as vasculites, tais como: cansaço ou fadiga, mal estar, perda do apetite, emagrecimento, febre, dores generalizadas (artralgias, mialgias), perda de peso e anemia.** Além deste, na TAK as manifestações clínicas

**variam de doença assintomática com pulsos impalpáveis a comprometimento neurológico catastrófico. A maioria dos pacientes apresenta pulsos diminuídos ou nenhum pulso no braço e discrepâncias da pressão arterial entre os braços direito e esquerdo devido à estenose subclávia. O envolvimento das artérias carótidas leva à isquemia cerebral e se manifesta clinicamente como acidente vascular encefálico (AVE), tontura postural, convulsões e amaurose. A insuficiência aórtica resulta da dilatação da aorta ascendente e a hipertensão reflete mais frequentemente estenose da artéria renal.**

Certos exames laboratoriais são utilizados no diagnóstico e seguimento desses pacientes, entre os quais destaca-se: hemograma; PCR e VS, provas hepáticas e urinárias (AST, ALT, creatinina, ureia e exame de urina). Exames mais específicos devem ser requisitados na suspeita de algum tipo particular de vasculite, como os anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA) na vasculite associada aos ANCA e biópsia de tecidos, incluindo de vasos, para a caracterização das alterações vasculares da doença na parede de vasos.

**O estudo das vasculites sistêmicas representa um grande desafio, considerando a relativa raridade dessas doenças, as dificuldades no estabelecimento diagnóstico e a heterogeneidade do seu quadro clínico. Assim, sua patogênese permanece desconhecida entretanto é sabido que mecanismos imunológicos como anticorpos anticélulas endoteliais, deposição de imunocomplexos circulantes, reatividade de células T contra a parede vascular, lesão vascular mediada por (ANCA), anticorpos contra antígenos plantados e falhas da regulação da atividade anti-inflamatória das células endoteliais, são os mais prevalentes. Embora não esteja estabelecido como eles são deflagrados e perpetuados e nem a ligação entre inflamação clínica e disfunção endotelial, os marcadores de inflamação sistêmica e a disfunção vasomotora endotelial são determinantes independentes de risco cardiovascular. Na TAK os infiltrados inflamatórios panarteríticos**

causam acentuado espessamento da artéria envolvida e subsequente estreitamento e oclusão luminal, resultando numa doença multissistêmica que apresenta um curso insidioso e se caracteriza por inflamação e necrose da parede de grandes vasos. O prognóstico a longo prazo é freqüentemente influenciado pela presença de insuficiência cardíaca congestiva associada à hipertensão, insuficiência aórtica ou cardiomiopatia dilatada. Tosse, dispnéia, dor no peito e hipertensão pulmonar estão presentes em pacientes com comprometimento pulmonar. Lesões estenóticas na origem das artérias renal e mesentérica podem complicar os casos que envolvem a aorta abdominal.

Ainda não há cura para as vasculites o que inclui a TAK. O tratamento é de longa duração e tem como objetivo controlar a doença o mais rapidamente possível com terapêutica de indução e manter a remissão sustentada (ausência de sinais e sintomas clínicos da atividade da doença), particularmente os sintomas de insuficiência vascular e suas complicações como oclusões, estenoses e dilatações aneurismáticas associado a reagentes normais da fase aguda, além de reduzir a dose dos glicocorticóides para o alvo especificado evitando novas agudizações e as possíveis complicações. Consultas frequentes e regulares para avaliar o controle da doença e os possíveis efeitos colaterais do tratamento são necessárias estão sendo utilizados. O curso dessa doença é relativamente imprevisível. A remissão pode ser duradoura, mas frequentemente é necessário tratamento de manutenção crônico. Os períodos de remissão podem ser interrompidos sem uma causa evidente. O tratamento varia conforme os órgãos atingidos, a gravidade da doença, e a fase da doença. Habitualmente os pacientes necessitam, habitualmente, de tratamento mais agressivo e prolongado.

As drogas principais e mais utilizadas na TAK são os coricóides e os imunossupressores. Nos casos mais graves ou recidivantes é indicado o uso de agentes biológicos como anti- TNFa como o

**infliximabe, tocilizumabe (TCZ), ou rituximabe e em situações especiais o tratamento cirúrgico como a cirurgia endovascular. Os corticóides tem grande importância particularmente na fase aguda da doença, já os imunossuppressores (metotrexate, ciclofosfamida e azatioprina) são usados nos casos de doença mais grave, na qual o corticoide é insuficiente, ou na tentativa de diminuir a dose e duração do mesmo de forma a evitar os seus efeitos secundários. Nos casos graves a ciclofosfamida é o imunossupressor mais usado, e nas formas menos graves a azatioprina ou o metotrexate. Tendo em vista o caráter altamente recidivante da doença, recomenda-se terapia de manutenção com imunossuppressores, no mínimo por um período de 12 meses, após ser obtida a remissão. Apesar do baixo nível de evidência geral, segundo atualização de 2018 das recomendações da European League Against Rheumatism (EULAR) para o tratamento da vasculite de grandes vasos os agentes não biológicos modificadores da doença devem ser administrados em combinação com glicocorticóides em todos os pacientes com TAK como tratamento adjuvante. Um inibidor de TNF ou TCZ pode ser usado como agentes de segunda linha em caso de doença recidivante e duração deste tratamento a longo deve ser decidida individualmente. A escolha de um agente imunossupressor específico deve ser baseada nas comorbidades ou contra-indicações do paciente. Podem ser necessários procedimentos vasculares, e o resultado é melhor quando realizado durante doença inativa. Os autores concluem que as evidências para orientar o monitoramento e o tratamento de pacientes com TAK são predominantemente derivadas de estudos observacionais com baixo nível de evidência. Portanto, estudos de alta qualidade são necessários no futuro são necessários para determinar o regime de tratamento ideal para TAK.**

**No momento atual considera-se que a terapia imunossupressora com anticorpos anti-TNF, como infliximabe é uma opção capaz de ajudar a controlar a vasculite, levando a melhora significativa na**

**função endotelial. O uso do infliximabe reduz a inflamação sistêmica e melhora a função endotelial e, portanto, pode melhorar a saúde vascular sistêmica e reduzir o risco cardiovascular. Seu uso tem sido associado, em casos específicos, a uma tentativa de imunossupressão mais direcionada e permitir reduções no uso de corticosteróides e ciclofosfamida, reduzindo assim a carga de imunossupressão com sua morbidade e mortalidade associadas. Quando associado a terapia padrão não parece influenciar as taxas de recaídas e eventos adversos. Entretanto os dados disponíveis, dado as características da doença envolvem séries de casos menores com grande heterogeneidade e estudos de prova de conceito. Ainda assim, com limitações conhecidas de uma base de dados retrospectiva, os resultados tem sugerido uma resposta substancial a terapias biológicas em pacientes com redução da atividade da doença em vasculites necrosantes sistêmicas, sendo considerado importante a realização de ensaios clínicos randomizados bem controlados que suportem essas evidências.**

**O infliximabe, é um anticorpo monoclonal quimérico que se liga com alta afinidade ao TNF- $\alpha$ , neutralizando assim sua atividade. No Brasil está registrado e licenciado pela ANVISA para tratamento de psoríase, artrite reumatoide, artrite psoriática, doença de Crohn, colite ou retocolite ulcerativa. É disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) para o tratamento de: Doença de Crohn, Espondilite ancilosa, artrite Reumatóide e Psoriática. Não há no SUS Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas das vasculites sistêmicas.**

**Conclusão: O caso em tela trata de paciente com 48 anos, sintomas iniciais desde 2015 e diagnóstico de arterite de Takayasu em janeiro de 2022. Acompanhada pela reumatologia. Apresentando internações recorrentes devido a progressão da doença. Última internação identificada piora das áreas de estenose, com destaque para a aorta**



**infra renal, distúrbio circulatório importantes com isquemia crítica e necrose do 1º pododáctilo esquerdo, que foi amputado, parestesia de membros inferiores, claudicação intermitente e dor abdominal. Doppler seriado de 2021 e 2022 do membro inferior esquerdo com alteração do fluxo arterial. Possibilidade de abordagem cirúrgica contraindicada no perioperatório devido a fragilidade arterial e risco de ruptura a mínima manipulação. Evoluindo com doença agressiva, extremamente grave, com sequelas irreversíveis, a despeito do tratamento otimizado com drogas de primeira escolha: metotrexate, corticoterapia oral em dose elevadas e pulsoterapia com metilprednisolona, com risco elevado de complicações definitivas e óbito. Necessita de infliximabe 100mg/ml em dose de ataque 12 frascos nas semanas 0,2 e 6 e 4 frascos a cada 8 semanas para manutenção por tempo indeterminado.**

**As vasculites primárias constituem processos clínico-patológicos resultantes de distúrbio imunológico, caracterizados pela presença de infiltrado inflamatório associado a lesão e destruição da parede vascular. De modo geral, a luz vascular está comprometida, resultando em estenose e trombose vascular e alterações isquêmicas dos tecidos vizinhos. As vasculites podem assumir diferentes formas de expressão, variando de processo inflamatório local auto-limitado, ao acometimento difuso e extremamente grave. Pode envolver vasos sanguíneos de qualquer tamanho, localização e tipo, tais como artérias de grande, médio ou pequeno calibre, arteríolas, capilares, vênulas e veias. As vasculites sistêmicas representam um grupo diversificado de distúrbios, caracterizados pela inflamação dos vasos sanguíneos com lesão vascular resultante de processos autoimunes, sendo a TAK uma doença de grandes vasos.**

**Ainda não há cura para as vasculites, incluindo a TAK. O tratamento é de longa duração e tem como objetivo controlar a doença e manter esse controle, particularmente os sintomas de insuficiência vascular e suas complicações como oclusões, estenoses e dilatações**



aneurismáticas associado a reagentes normais da fase aguda, **além de reduzir a dose dos glicocorticóides para o alvo especificado evitando novas agudizações e as possíveis complicações. O curso da doença é relativamente imprevisível.**

**As drogas principais e mais utilizadas na TAK são os coricóides e os imunossupressores. Nos casos mais graves ou recidivantes é indicado o uso de agentes biológicos como anti-TNFa como o infliximabe, tocilizumabe (TCZ), ou rituximabe e em situações especiais o tratamento cirúrgico como a cirurgia endovascular. Os corticóides tem grande importância particularmente na fase aguda da doença, já os imunossupressores (metotrexate, ciclofosfamida e azatipoprina) são usados nos casos de doença mais grave, na qual o corticoide é insuficiente, ou na tentativa de diminuir a dose e duração do mesmo de forma a evitar os seus efeitos secundários. Tendo em vista o caráter altamente recidivante da doença, recomenda-se terapia de manutenção com imunossupressores, no mínimo por um período de 12 meses, após a remissão.**

**No momento atual considera-se que a terapia imunossupressora com anticorpos anti-TNF, como infliximabe é uma opção capaz de ajudar a controlar a vasculite, levando a melhora significativa na função endotelial. Seu uso reduz a inflamação sistêmica e melhora a função endotelial e, portanto, pode melhorar a saúde vascular sistêmica e reduzir o risco cardiovascular. O infliximabe tem sido associado, em casos específicos, a tentativa de imunossupressão mais direcionada permitindo reduções dos corticosteróides e ciclofosfamida, além da redução da carga de imunossupressão e de sua morbimortalidade associada. Associado a terapia padrão não parece influenciar as taxas de recaídas e eventos adversos. Apesar do baixo nível de evidência geral, segundo atualização de 2018 das recomendações da EULAR na TAK agentes não biológicos modificadores da doença devem ser administrados em combinação com glicocorticóides em todos os**

pacientes como tratamento adjuvante. Um inibidor de TNF ou TCZ pode ser usado como agentes de segunda linha em caso de doença recidivante e duração deste tratamento a longo deve ser decidida individualmente. A escolha do agente imunossupressor específico deve ser baseada nas comorbidades ou contra-indicações do paciente. Podem ser necessários procedimentos vasculares, e o resultado é melhor quando realizado durante doença inativa. Os autores concluem que as evidências para orientar o monitoramento e o tratamento de pacientes com TAK são predominantemente derivadas de estudos observacionais com baixo nível de evidência. Portanto, estudos de alta qualidade são necessários no futuro são necessários para determinar o regime de tratamento ideal para TAK.

O infliximabe, é um anticorpo monoclonal quimérico que se liga com alta afinidade ao TNF- $\alpha$ , neutralizando assim sua atividade. No Brasil está registrado e licenciado pela ANVISA para o tratamento de psoríase, artrite reumatoide, artrite psoriática, doença de Crohn, colite ou retocolite ulcerativa. É disponibilizado pelo SUS por meio do CEAR para o tratamento de: Doença de Crohn, Espondilite ancilosa, artrite Reumatóide e Psoriática. Não há no SUS Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas das vasculites sistêmicas.

#### IV – REFERÊNCIAS:

1. Booth AD, Jayne DR, Kharbanda RK, McEniery CM, Mackenzie IS, Brown J, Wilkinson IB. Infliximab improves endothelial dysfunction in systemic vasculitis: a model of vascular inflammation. **Circulation**. 2004;109(14): 1718-23. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/01.CIR.0000124720.18538.DD>.
2. P. Bartolucci, J. Ramanoelina, P. Cohen, A. Mahr, P. Godmer, C. Le Hello and L. Guillevin Efficacy of the anti-TNF- $\alpha$  antibody infliximab against refractory systemic vasculitides: an open pilot study on 10 patients. **Rheumatology**. 2002;41:1126–32. Disponível em: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/41/10/1126/1784209>.

3. Sangle SR, Hughes GRV, D'Cruz DP. Infliximab in patients with systemic vasculitis that is difficult to treat: poor outcome and significant adverse effects. **Ann Rheum Dis**. 2007;66:564–5. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1856044/pdf/564.pdf>.
4. Mouthon L Managemente of relapses in vasculitis. **Presse medicale**. 2013;42(4):619-22. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S075549821300417X?via%3Dihub>.
5. Morgan MD, Drayson MT, Savage CO, Harper L. Addition of infliximab to standard therapy for ANCA-associated vasculitis. **Nephron Prática clínica**. 2011;117(2):c89-97. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/Abstract/319655>.
6. Jarrot PA, Gilles Kaplanski G Anti-TNF-Alpha therapy and systemic vasculitis. **PMediators of Inflammation**. 2014;3:1-9. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2014/493593/>
7. Al-Mteri T Al-shaiki F, Hafiz S, Taha R, Fathaddien O, Almoallim H. Use of Anti TNF- $\alpha$  Therapy in Systemic Vasculitis. **J Vasc**. 2017;3:1-10. Disponível em: [https://www.researchgate.net/profile/Hani\\_Almoallim2/publication/316054221\\_Use\\_of\\_Anti\\_TNF-a\\_Therapy\\_in\\_Systemic\\_Vasculitis/links/595a86240f7e9bf415b00a91/Use-of-Anti-TNF-a-Therapy-in-Systemic-Vasculitis.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Hani_Almoallim2/publication/316054221_Use_of_Anti_TNF-a_Therapy_in_Systemic_Vasculitis/links/595a86240f7e9bf415b00a91/Use-of-Anti-TNF-a-Therapy-in-Systemic-Vasculitis.pdf).
8. GS Hoffman, PA Merkel, RD Brasington, DJ Lenschow, P Liang. Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu arteritis. **Arthritis and rheumatism**, 2004;50(7):2296-2304. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/art.20300>
9. Misra DP, Wakhlu A, Agarwal V, Danda D.D. Recent advances in the management of Takayasu arteritis **Int J Rheum Dis**. 2019;22(Suppl1):60-8. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/1756-185X.13285>
10. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Mudano AS, Tugwell P, Wells GA. Biologic or tofacitinib monotherapy for rheumatoid arthritis in people with traditional disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD)

failure: a Cochrane Systematic Review and network meta-analysis (NMA). **Cochrane Database Syst Rev.** 2016 Issue 11. Art. No.: CD012437. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6469573/pdf/CD012437.pdf>.

11. Schmidt J, Kermani TA, Bacani AK, Crowson CS, Matteson EL, Warrington KJ. Tumor necrosis factor inhibitors in patients with Takayasu arteritis: experience from a referral center with long-term followup. **Arthritis Care Res** (Hoboken). 2012;64(7):1079-83. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/acr.21636>.

#### **V – DATA:**

24/06/2022 NATJUS – TJMG