NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiz de Direito Dr. Francisco Lacerda de Figueiredo

PROCESSO Nº.: 50072020420198130433

SECRETARIA: 2ª Vara Empresarial e de Fazenda Pública

COMARCA: Montes Claros

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: J. S. S.

IDADE: 21 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento Infliximabe 100mg

DOENÇA(S) INFORMADA(S): K 51.8 e K 51.9

FINALIDADE / INDICAÇÃO: tratamento da doença

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRM: 50.568

NOTA TÉCNICA: 2019.0001289

II – PERGUNTAS DO JUÍZO: Solicita informações quanto ao uso e posologia do medicamento INFLIXIMABE - 100mg

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Dados do caso conforme relatório e documentos médicos, datados de 27/05/2019, trata-se de JSS paciente de anos com diagnóstico de **retocolite ulcerativa idiopática há 7 anos,** apresentando **inúmeros episódios de exacerbação** da doença, **com necessidade de usar imunossupressores e corticóides**. **Atualmente com tratamento otimizado com mesalazina e azatioprina mantendo dores abdominais, hematoquezia que inclusive repercute nos índices hematimétrica além de sinais endoscópicos persistentes de atividade da doença. Necessita do** uso de **infliximabe, por tempo indefinido,** sob risco de agravamento da doença e óbito**.**

A Retocolite Ulcerativa (RCU) é uma doença inflamatória intestinal, incurável e de etiologia desconhecida, caracterizada por uma inflamação

difusa da mucosa intestinal do cólon secundária a resposta imunológica descontrolada. Esta reposta exacerbada parece ser derivada da reação inata do sistema imune da mucosa as bactérias luminais precipitando um processo inflamatório que é perpetuado por uma perda da regulação da imunidade celular.

Na maioria dos casos o início da doença ocorre na vida adulta, **entre 20 e 40 anos, e persiste por toda a vida apresentando períodos de recorrência e remissão, levando à severa redução da qualidade de vida e capacidade laborativa.** Uma minoria dos pacientes apresentam atividade constante. Os sintomas mais comuns são diarreia crônica, dor abdominal e sangramento retal e em alguns casos colite fulminante, que podem variar em intensidade e frequência durante as crises. O diagnóstico é estabelecido pela história clínica, exame das fezes, exame endoscópico e achados histo-patológicos.Como o tratamento é realizado de acordo com a extensão da doença, a retossigmoidos-copia 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.

A resposta ao tratamento é de difícil previsão não existindo ainda um tratamento específico. O objetivo clássico do tratamento é induzir e manter a remissão clínica do paciente sem necessidade do uso prolongado de corticoide. O tratamento deve ser individualizado e considerar a: extensão, gravidade e distribuição da doença, história de recidivas, medicação efetiva no passado e a preferência do paciente. Envolve medidas medicamentosas, mudança dos hábitos de vida e a cirurgia de colectomia e é **dividido em duas fases: indução da remissão ou controle da crise,** já que a doença se manifesta em surtos **e manutenção da remissão.** O controle da crise ou da atividade da doença visa reduzir ou abolir a sintomatologia do paciente e a manutenção da remissão manter o paciente em remissão, evitando novas crises**.** Os **medicamentos** usados no tratamento **da RCU são: derivados do**

ácido 5-aminosalicílico (5-ASA como azo componentes, mesalamina, sulfassalazina); corticoides, agentes imunomoduladores/supressores tiopurinas (azatioprina, mercaptopurina, metotrexate) e inibidores de calcineurina (ciclosporina, tacrolimus); e os agentes biológicos anti fator de necrose tumoral, ou seja antiTNF (infliximabe, adalimumabe, golimumabe, vedolizumabe). Na fase de atividade leve a moderada os 5-ASA são a primeira escolha e, de acordo com a necessidade, outros medicamentos vão sendo acrescentados. Os 5-ASA são usados preferencialmente por via oral e tópica, a menos que haja proctite, na qual o tratamento pode ser tentado apenas por via retal. A melhora clínica é esperada em até quatro semanas após o início dos 5-ASA, e estes também são indicados no tratamento de manutenção por tempo prolongado. A mesalazina oral é muito indicada na proctocolite leve a moderada, e a tópica, é usada na forma de supositório para a proctite ou de enema para a proctocolite esquerda. A sulfasalazina via oral é usada na colite esquerda e da pancolite leve a moderada, podendo ser substituída pela mesalazina, na presença de reações adversas graves. **O corticoide é indicado quando 5-ASA não são suficientes para induzir remissão nos pacientes com RCU em atividade leve ou moderada ou nos casos de atividade moderada a intensa da doença, para controle dos sinais e sintomas.** Deve ser também usada nas recaídas nas apresentações de beclometasona ou prednisona conforme o caso. Nos casos mais graves, que exigem hospitalização do paciente, **o corticoide venoso** (hidrocotisona ou metilprednisolona) **é a primeira alternativa de tratamento**. **Os corticoides são medicamentos muito eficazes no tratamento de indução de remissão, mas não é desejável o seu uso no tratamento de manutenção**, por causa dos efeitos colaterais quando usados por tempo prolongado. Cerca de **34% de pacientes com RCU, necessitam de corticoterapia após** 23 anos de doença. Por outro lado,**16 a 22% de todos os pacientes com colite ulcerativa**

são refratários ou dependentes de corticóides necessitando de maior atenção por parte dos médicos já que correm maior risco com relação a cirurgia e incapacidade funcional. A probabilidade do paciente com RCU receber tratamento com corticoide no 1º, 5º e 10º anos de doença é respectivamente de 21, 34 e 40%. **Os casos que graves que não melhoram com a corticoterapia venosa (corticorresistentes) devem ser tratados com o inibidor de calcineurina com destaque para a ciclosporina venosa ou medicamentos biológicos antiTNF, como o infliximabe,** em centros especializados com ou ainda **com cirurgia de colectomia de urgência.**

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 tiopurinas. As tiopurinas são imunomoduladores utilizadas como "poupadores" de corticoide**, 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 inibidores de calcineurina ou medicamentos biológicos antiTNFs são mais comumente usados nos casos refratários ao corticoide e/ou às tiopurinas. Os anticorpos monoclonais antiTNF representam a arma terapêutica mais recente no tratamento das doenças inflamatórias intestinais.** São utilizados desde 1998 para doença de Crohn e desde 2005

para RCU. I**ndicados na literatura para RCU ativa moderada e severa em pacientes que reponderam inadequadamente a terapia convencional, com corticosteroides e tiopurinas; nos que são intolerantes ou tem contraindicações médicas às tais terapias por via endovenosa.** Pacientes que não respondem ao tratamento de indução com anti-TNF 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. O adalimumabe e o golimumabe são de administração subcutânea e, suas aplicações podem ser feitas pelo próprio paciente. O tratamento com golimumabe normalmente é suspenso caso o paciente não tenha resposta ao medicamento após quatro doses. Os três anti-TNFs 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 infliximabe, Remicade®, é um anticorpo monoclonal quimérico que se liga com alta afinidade ao fator de necrose tumoral (TNF)-α, neutralizando assim sua atividade. 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. De acordo com **revisões da Cochrane seu uso na RCU é associado a redução dos sinais e sintomas, indução e manutenção da remissão clínica, indução da cicatrização da mucosa, melhoria na qualidade de vida, redução ou descontinuação do uso de corticosteroides e redução da hospitalização relacionada à colite ou RCU em pacientes com colite ou RCU ativa com resposta inadequada aos tratamentos convencionais, e ainda para aqueles com complicações extra intestinais graves, como pioderma gangrenoso, espondilite anquilosante. O infliximabe,** por sua vez, **tem mostrado eficácia na manutenção da remissão na colite ulcerativa, com segurança demonstrada por meio de estudos publicados.** Eventos adversos graves atribuíveis ao infliximabe não foram comuns nos estudos incluídos, mas os médicos devem estar cientes e estar preparados para lidar com potenciais eventos adversos, como reações anafiláticas e infecções. **Revisão da literatura demonstrou que a ocorrência de linfoma na RCU não está associada ao uso de infliximabe. Evidências de alta qualidade demonstraram o infliximabe fornece uma melhoria clinicamente significativa na QVRS em pacientes com RUC que recebem terapia de indução.** Esses **achados são importantes,** uma vez que **há uma escassez de medicamentos eficazes** para o tratamento da RCU **que têm o potencial de diminuir a atividade da doença e melhorar a QVRS.** Mais pesquisas são necessárias para avaliar o efeito de longo prazo da terapia biológica na QVRS em pacientes com RCU.

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 ou intolerância ao tratamento medicamentoso, displasia de alto grau irressecável ou câncer intestinal.

No Sistema Único de Saúde 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 de 2002, preconiza o tratamento da RCU na fase aguda e de manutenção da remissão como já descrito, utilizando 5-ASA por vias oral e/ou retal; corticoides; tiopurinas com destaque para azatioprina, mercaptopurina, metotrexate e inibidores de calcineurina como a ciclosporina. Entretanto não inclui o uso medicamentos biológicos antiTNFs, já que a CONITEC deliberou em 2014 pela não incorporação do infliximabe no PCDT da RCU, diante da falta de evidência científica que comprove a superioridade do mesmo em relação a ciclosporina e do impacto orçamentário apresentado. Outros países como o **Canadá** também não incorporaram o infliximabe em seu sistema de saúde, pois **embora haja evidências dos benefícios clínicos do seu uso, os custos foram considerados elevados, não sendo considerado custo-efetivos; e o NICE** do Reino Unido através **recomendou o seu uso em três doses, restrito** como **opção para** o tratamento de **exacerbações agudas de RCU ativa grave somente na contraindicação ou inapropriação a ciclosporina,** considerando avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios do tratamento em pacientes individuais.

No SUS o **infliximabe está disponível no PCDT da Doença de Crohn**

Conclusão: Paciente de jovem com **RCU** há 7 anos, histórico de **inúmeros episódios de exacerbação da doença, com necessidade do uso de imunossupressores e corticóides. Atualmente** em **tratamento** otimizado **com mesalazina e azatioprina mantendo dores abdominais, hematoquezia,** com **repercussão hematimétrica além de sinais endoscópicos persistentes de atividade da doença. Necessita de usar infliximabe, por tempo indefinido,**

sob risco de agravamento da doença e óbito**.**

A RCU é uma doença inflamatória intestinal, incurável e de etiologia desconhecida. Seu **tratamento é de difícil previsão e não existindo ainda tratamento específico.** O tratamento deve ser **individualizado, considerando-se: extensão, gravidade e distribuição da doença, história de recidivas, medicação efetiva no passado e a preferência do paciente.** Os medicamentos indicados são: **derivados do 5-ASA, corticoides, tiopurinas, inibidores de calcineurina e os agentes biológicos anti-TNF (infliximabe).**

Os agentes biológicos antiTNF representam a arma terapêutica mais recente no tratamento das doenças inflamatórias intestinais. De acordo com revisões da **Cochrane** o uso de **infliximabe** na RCU **é associado a redução dos sinais e sintomas, indução e manutenção da remissão clínica, indução da cicatrização da mucosa, melhoria na qualidade de vida, redução ou descontinuação do uso de corticosteroides e redução da hospitalização relacionada à colite ou RCU em pacientes com colite ou RCU ativa com resposta inadequada aos tratamentos convencionais, e ainda para aqueles com complicações extra intestinais graves.**

No SUS o PCDT da RCU, não inclui o infliximabe como opção terapêutica e a CONITEC não recomendou sua incorporação no tratamento da RCU corticorresistente. Entretanto essa droga está disponível no SUS no PCDT da Doença de Crohn.

V – REFERÊNCIAS:

1) Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relatório n° 105 Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 105, Infliximabe para o tratamento da Retocolite Ulcerativa Grave refratária a corticoides e ciclosporina Julho de 2014. 22p. Disponível em:

http://conitec.gov.br/images/Incorporados/ Infliximabe-RCU-FINAL.pdf

2) Papadaxis MA & Mcphee SJ. Currents Medical Diagnosis & Treatment 26. ed. New York: Lange Medical Publications, 2017.

3) Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Portaria SAS/MS nº 861, de 04 de novembro de 2002. Protocolo Cínico e Diretriz Terapêutica da Retocolite Ulcerativa 19p. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_diretrizes_terapeuticas_retocolite_ulcerativa.pdf

4) Lopez A, Ford AC, Colombel J, Reinisch W, Sandborn WJ, Peyrin-biroulet L. Efficacy of tumour necrosis factor antagonists on remission, colectomy and hospitalisations in ulcerative colitis : Meta-analysis of placebo-controlled trials. **Dig Liver Dis.** 2015;47(5):356–64.

5) Lawson MM, Thomas AG, Akobeng AK. Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2006; 3. Art. No.: CD005112. Disponível em: DOI: 10.1002/ 14651858.CD005112.pub2.

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) Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, van Hoogstraten HJ, Chen AC, Zheng H, Danese S, Rutgerts P. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. **Gastroenterology.** 2014; 146(2):392-400.e393. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24512909.

IV – DATA:

26/06/2019 NATJUS – TJMG