
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. Juiz de Direito Dr. João Paulo Santos da Costa Cruz

PROCESSO Nº.: 0596180035344

SECRETARIA: Juizado Especial da Fazenda Pública

COMARCA: Santa Rita do Sapucaí

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: S. O.

IDADE: 50 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamentos: citarto de tofacinitibe

DOENÇA(S) INFORMADA(S): M06.0

FINALIDADE / INDICAÇÃO: artrite reumatóide fator negativo

REGISTRO DO PROFISSIONAL PRESCRITOR: CRMMG 58.761

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2017.000900

II – PERGUNTAS DO JUÍZO: 1 – O medicamento/procedimento é fornecido pelo SUS? 2 – Se não for, há alternativas fornecidas pelo SUS com igual eficácia? 3 – Tem registro na Anvisa? 4 – Se possível, sabem qual o custo do medicamento para o SUS? 5 – Nessa condição relatada, o medicamento é imprescindível? 6 – Por favor, sintam-se livres para fornecerem as informações que entenderem pertinentes.

III- CONSIDERAÇÕES:

Conforme relatório médico datado de 07/11/2018, trata-se de SO, 50 anos, com diagnóstico de **artrite reumatóide desde 2016**, em tratamento com especialista reumatologista. **Apresenta critérios ACR/EULAR:** artrite simétrica crônica de pequenas e médias articulações, com aumento importante das porvas inflamatórias, sinovite de mãos e pés documentada por ressonância nuclear magnética e fator reumatóide negativo. **Doença extremamente agressiva e debilitante, sem resposta ao tratamento com corticóide e metrotexate em doses otimizadas, corticóide e leflunomida, realizado em**

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

outro serviço. Também já teve tentativa de tratamento, em outro serviço, na seguinte ordem de adalimumabe, golimumabe, certolizumabe e tocilizumabe todos com falha primária. Mantendo atividade importante da doença, mesmo em uso de metotrexate e prednisona, com artrite dos punhos, mãos e tornozelos, quando procurou por médico assistente responsável pelo relatório. Como nos últimos 2 anos a única droga que determinou boa resposta clínica e laboratorial foi o tofacitinibe, esse fármaco deve ser usado e mantido para evitar nova piora do quadro, já que o paciente apresenta sequelas articulares em mãos secundárias a ineficiência dos outros de tratamentos.

A Artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune, inflamatória, sistêmica e crônica, caracterizada por sinovite periférica e por diversas manifestações extra-articulares que acomete mais as mulheres entre a quarta e sexta décadas de vida. Sua etiopatogenia ainda não é inteiramente conhecida, porém o antígeno leucocitário humano (human leukocyte antigen - HLA), é considerado o principal fator genético no desenvolvimento dessa doença. Assim a presença dos alelos HLA-DRB1 SE (*shared epitope* - epitopo compartilhado) e a detecção de anticorpos contra peptídios citrulinados cíclicos (anti-CCP) são considerados os principais fatores de risco para o desenvolvimento da doença. Entretanto, fatores ambientais também contribuem para o surgimento da doença, tais como tabagismo e infecções periodontais.

Possui amplo espectro de variação clínica, com diferentes graus de gravidade e prognóstico. A forma clínica mais comum apresenta poliartrite simétrica de pequenas e grandes articulações de evolução crônica e destrutiva, com limitação funcional, comprometimento da qualidade de vida, com impactos pessoal, sociais expressivos e elevados custos indiretos. A associada a neutropenia e esplenomegalia, mais nos casos de AR de longa evolução, é chamada de Síndrome de Felty. A artrite idiopática juvenil (AIJ), termo criado pela Liga Internacional de Associações para Reumatologia que substituiu o termo AR Juvenil. A AIJ é a classificação internacional padrão para o diagnóstico das artrites crônicas da infância de causa desconhecida,

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

iniciadas antes dos 16 anos e que persistem por pelo menos 6 semanas. Há sete tipos de AIJ: artrite sistêmica, oligoartrite, poliartrite com Fator Reumatóide (FR) negativo, poliartrite com FR positivo, artrite relacionada a entesite, artrite psoriásica e outras artrites.

O diagnóstico de AR é estabelecido com base em achados clínicos e exames complementares. Nenhum exame isoladamente, seja laboratorial, de imagem ou histopatológico, estabelece o diagnóstico. A suspeita clínica se dá na presença de sintomas de artrite ou sinovite. Os sintomas clássicos da forma mais comum são poliartrite aguda (70%) com sinovite persistente nas mãos (91%) e rigidez matinal prolongada por mais de 2 horas. A rigidez matinal pode ser o sintoma inicial e costuma ser um indício de doença ativa. As articulações das mãos, interfalangianas proximais (IFP) e metacarpofalangianas (MCF) são acometidas em mais de 90% dos casos. Entre os achados tardios, observa-se as deformidades dos dedos das mão e pés como: desvio ulnar dos dedos ou “dedos em ventania”, hiperextensão das articulações IFP e flexão das interfalangianas distais – IFD, ou dedos “pescoço de cisne”, flexão das IFP e hiperextensão das IFD ou deformidades em “botoeira”, aumento de volume do punho e das articulações MCF com atrofia interóssea dorsal ou “mãos em dorso de camelo” joelhos e tornozelos voltados para fora ou valgus, hálux com desvio lateral ou valgo, hiperextensão das articulações metatarsofalangianas - MTF e extensão das IFD ou “dedos em martelo”, deslocamento dorsal das falanges proximais com exposição da cabeça dos metatarsianos ou “dedos em crista de galo” e pés planos. A coluna cervical também pode ser acometida apresentando subluxação atlantoaxial, evidente ao raio X da coluna cervical funcional que se manifesta geralmente por dor irradiada para a região occipital, perda da lordose fisiológica cervical e resistência à movimentação passiva. Manifestações extra-articulares como: escleromalacia perforante, episclerite, vasculite, derrame pleural, nódulos reumatoides também podem ocorrer.

A avaliação complementar dos pacientes com AR tem importância diagnóstica e prognóstica. Inclui a titulação de autoanticorpos, tais como Fator

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

Reumatóide (FR) que possui sensibilidade de 75% e especificidade de 85% e anti-CCP com sensibilidade de 75% e especificidade de 95%, que fica reservado para os casos de FR negativo ou na presença de dúvida diagnóstica. Marcadores de atividade inflamatória como velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR) também são utilizados para demonstrar processo inflamatório.

A partir dos critérios de classificação estabelecidos pelo American College of Rheumatology – ACR em 1987 e, mais recentemente, pelo American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism - ACR/EULAR em 2010 os casos suspeitos de AR podem ser não só classificados, mas diagnosticados. Ambos os critérios possuem acurácias diagnósticas comparáveis, porém os de 2010 são mais sensíveis para casos iniciais, mas não permitem identificar alguns pacientes classificados pelos critérios de 1987, especialmente aqueles com artrite simétrica soronegativa e limitada a poucas articulações. Desta forma é recomendável que se observe os dois critérios para o diagnóstico da AR.

No Sistema Único de Saúde (SUS), o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) da Artrite Reumatóide revisado em 2017, adota as seguintes recomendações gerais no que se refere ao diagnóstico de AR:

- deve ser feito considerando-se achados clínicos e exames complementares;
- seu diagnóstico diferencial deve ser elaborado com atenção, considerando-se artrites secundárias a infecções, neoplasias e artrite psoríaca, dentre outras;
- a titulação de FR é um exame diagnóstico relevante, mas com sensibilidade e especificidade limitadas na AR inicial;
- a titulação anti-CCP é exame com sensibilidade semelhante à do FR, mas com especificidade superior, especialmente nos casos iniciais de AR, devendo ser utilizado apenas se o FR for negativo ou em caso de dúvida diagnóstica;
- a avaliação por meio de marcadores de atividade inflamatória VHS e PCR deve ser solicitada na suspeita clínica de AR;
- radiografia simples deve ser realizada para avaliação diagnóstica e prognóstica

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 AR; ultrassonografia e ressonância magnética podem ser solicitadas na AR inicial sem erosões à radiografia;

- algum índice combinado de atividade de doença (ICAD) e algum instrumento de medida da capacidade funcional, como o *Health Assessment Questionnaire* (HAQ), devem ser usados no momento do diagnóstico e no monitoramento;
- na avaliação inicial de AR, fatores de mau prognóstico devem ser pesquisados.

Alguns aspectos clínicos e laboratoriais estão relacionados à progressão mais rápida da destruição articular e devem ser identificados desde o momento do diagnóstico. Os fatores de mau prognóstico são sexo feminino, tabagismo, baixo nível socioeconômico, início da doença em idade mais precoce, FR ou anti-CCP em títulos elevados, provas inflamatórias VHS e PCR persistentemente elevadas, grande número de articulações edemaciadas, manifestações extra-articulares, elevada atividade inflamatória da doença, presença precoce de erosões na evolução da doença e presença do epítipo compartilhado. O acometimento da coluna cervical associado a sintomas neurológicos, de parestesias periféricas ou perda do controle esfinteriano, é relacionado a mortalidade de 50% em 1 ano.

Sem tratamento adequado, o curso da doença é progressivo, com deformidades decorrentes da lassidão ou ruptura dos tendões e das erosões articulares. Assim o tratamento de AR deve ser iniciado o mais breve possível, uma vez que a terapia medicamentosa intensiva instituída precocemente previne danos estruturais (erosões), melhorando a capacidade funcional. O período inicial da doença, principalmente os doze primeiros meses (AR inicial), configura uma janela de oportunidade terapêutica, capaz de mudar o curso da doença. O acompanhamento por especialista reumatologista é uma política assistencial custo-efetiva, devendo ser o preferencial.

Intervenções educacionais podem ser úteis principalmente para o tratamento não medicamentoso. **O tratamento não medicamentoso de AR inclui educação do paciente e de sua família, terapia ocupacional, exercícios, fisioterapia, apoio psicossocial.** As evidências de tratamento não

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

medicamentoso são escassas, mas acredita-se que tenha papel importante na melhora clínica e funcional dos pacientes. Terapia ocupacional e órteses de punho e dedos têm pouca evidência de validade na AR de longa data. Exercícios contra resistência são seguros e eficazes, melhoram a força muscular e o tempo de deslocamento. Exercícios aeróbicos parecem melhorar discretamente a qualidade de vida, a capacidade funcional e a dor em pacientes com AR estável, havendo estudos em andamento sobre o tema. Fisioterapia pode propiciar benefício, havendo ainda grande heterogeneidade de métodos entre os trabalhos disponíveis. Intervenções psicológicas são eficazes no tratamento a curto prazo já que podem induzir o aumento da atividade física, reduzindo a ansiedade e a depressão.

O tratamento cirúrgico é reservado apenas para a subluxação atlantoaxial. Os benefícios da abordagem cirúrgica para as outras articulações ainda não possuem evidências consistentes. A sinovectomia radioisotópica (radiossinovi-órtese) parece apresentar eficácia quando comparada ao uso de glicocorticoide intra-articular, no entanto a heterogeneidade dos poucos estudos disponíveis restringe essa recomendação de tratamento.

O tratamento medicamentoso de AR inclui o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), glicocorticoides, medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) sintéticos e biológicos e imunossupressores. O uso seguro desses fármacos exige o conhecimento de suas contraindicações absolutas. **O PCDT da AR recomenda estratégias terapêuticas baseado nos relatórios de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do Sistema Único de Saúde (CONITEC) inclusive quanto ao uso de medicamentos biológicos para o tratamento da AR. Em qualquer das etapas discriminadas a seguir para o tratamento dos pacientes com AR, prednisona ou prednisolona (até 0,3 mg/Kg/dia, por via oral) e AINE (ibuprofeno ou naproxeno) podem ser prescritos para controle sintomático, optando-se pelo uso da menor dose pelo menor tempo possível.**

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

PRIMEIRA ETAPA (MMCD sintéticos – metotrexato, leflunomida, sulfassalazina, cloroquina e hidroxicloroquina).

Fase 1 - O metotrexato deve ser a primeira escolha terapêutica. Em situações de contraindicação ao metotrexato, a leflunomida ou a sulfassalazina podem ser a primeira opção. Nos pacientes sem fatores de mau prognóstico (casos leves e com menor risco de apresentar erosões ósseas), os antimaláricos (cloroquina ou hidroxicloroquina) podem passar a ser a primeira opção.

Fase 2 - Em caso de falha da monoterapia inicial, isto é, persistência da atividade de doença moderada ou alta após 3 meses de tratamento otimizado (doses plenas), recomenda-se tanto a substituição do MMCD sintético por outro MMCD sintético em monoterapia, quanto a associação do MMCD sintético em uso a um ou dois MMCD sintéticos. As associações de MMCD sintéticos recomendadas são metotrexato com antimalárico, com sulfassalazina, com antimalárico e sulfassalazina (terapia tríplice) e com leflunomida. Dessas associações, a menos usual é a de metotrexato com antimalárico. Para minimização dos riscos de efeitos adversos, recomenda-se a redução da dose do primeiro MMCD sintético no momento da associação ao segundo. O uso de MMCD biológicos na primeira etapa de tratamento medicamentoso de AR não é recomendado.

SEGUNDA ETAPA (MMCD biológicos ou tofacitinibe)

Fase 3 - **Após 06 meses com pelo menos dois esquemas terapêuticos diferentes da primeira etapa e na persistência da atividade de doença moderada ou alta conforme um ICAD, recomenda-se o uso ou de um MMCD biológico ou do tofacitinibe**, sendo que qualquer que seja o escolhido deve ser utilizado em associação a metotrexato, sulfassalazina ou leflunomida. **Apenas nos casos de contraindicação absoluta a estes MMCD sintéticos recomenda-se a monoterapia com MMCD biológico ou com tofacitinibe.** Os MMCD biológicos disponíveis no SUS são os anti-TNF (certolizumabe pegol, golimumabe, infliximabe, etanercepte e adalimumabe) e os não anti-TNF (abatacepte, tocilizumabe e rituximabe).

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

Para os **casos novos de tratamento com medicamentos da segunda etapa (fase 3)**, a escolha entre os medicamentos biológicos anti-TNF, não anti-TNF ou tofacitinibe no momento da prescrição deve ser realizada considerando o tratamento de melhor resultado de custo-minimização, que será o liberado no SUS, no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF). Para os casos de pacientes já em tratamento com MMCD biológico fornecido pelo SUS, o MMCD biológico em uso deve ser mantido.

TERCEIRA ETAPA falha terapêutica ou toxicidade inaceitável ao(s) medicamento(s) da Segunda Etapa – Fase 3

Fase 4 - **Após pelo menos 06 meses de mono ou terapia combinada com MMCD biológico (exceto o certolizumabe pegol, por 03 meses) ou tofacitinibe e na persistência da atividade de doença moderada ou alta conforme um ICAD, pode ser realizada a substituição por um outro MMCD biológico ou, caso não utilizado na Fase 3, por tofacitinibe, da seguinte forma:**

- **atividade da doença permanece alta ou moderada mesmo com o uso de um anti-TNF, utilizar um não anti-TNF ou um segundo anti-TNF. Caso haja falha terapêutica com o não anti-TNF, utilizar outro não anti-TNF ou o tofacitinibe e se a falha terapêutica for com o anti-TNF, utilizar um não anti-TNF ou tofacitinibe.**

- **Se a atividade da doença permanecer alta ou moderada mesmo com o uso de um não anti-TNF, utilizar outro não anti-TNF. Caso haja falha terapêutica com o não anti-TNF, utilizar um anti-TNF ou tofacitinibe.**

Ou seja, à segunda e terceira etapas só admitem uma fase cada uma, e o uso do tofacitinibe na Terceira Etapa só é possível se ele não tenha sido usado na Segunda Etapa. Quando houver mudança de tratamento da segunda etapa (fase 3) para a terceira etapa (fase 4), a escolha entre os medicamentos biológicos anti-TNF, não anti-TNF ou tofacitinibe no momento da prescrição deve ser realizada considerando também o tratamento de melhor resultado de custo-minimização, que será o liberado

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

no SUS, no âmbito do CEAF.

O tofacitinibe é um novo imunossupressor, administrado via oral, da classe dos MMCD sintéticos que, diferente dos demais, é “alvo-específico” e inibe seletivamente as Janus quinases (JAK). É indicado para o tratamento de pacientes adultos com AR ativa moderada a grave que apresentaram uma resposta inadequada a um ou mais MMCD, pode ser usado como monoterapia ou em combinação com metotrexato ou outros MMCD sintéticos. Disponível no CEAF do SUS conforme o PCDT da AR.

Conclusão no caso em tela trata-se de **paciente** em acompanhamento com **reumatologista**, apresentando quadro de **AR desde 2013**, apresentando **poliartite com limitação funcional importante**. Já fez uso de metotrexate isolado e associado a leflunomida, com recidiva dos sintomas. Apresentou **falha terapêutica ao adalimumabe** com piora do quadro. Iniciado **tofacitinibe com boa resposta dos parâmetros clínicos, laboratoriais e de qualidade de vida** voltando a realizar as atividades da vida diária sem limitações

Sem tratamento adequado, o curso da doença é progressivo e incapacitante. O tratamento medicamentoso inclui o uso AINE, glicocorticoides, MMCD sintéticos e biológicos e imunossupressores, todos disponíveis no SUS, que inclui o tofacitinibe.

No PCDT da AR é previsto etapas de tratamento as quais o paciente cumpriu apresentando critérios da **TERCEIRA ETAPA falha terapêutica ou toxicidade inaceitável ao(s) medicamento(s) da Segunda Etapa – Fase 3**, na qual é previsto no caso falha terapêutica com o anti-TNF, utilizar um não anti-TNF ou tofacitinibe ou se a atividade da doença permanecer alta ou moderada mesmo com o uso de um anti-TNF, utilizar um não anti-TNF.

O tofacitinibe é um novo imunossupressor, administrado via oral, da classe dos MMCD sintéticos anti-JAK, disponível no SUS no CEAF.

IV – REFERÊNCIAS :

1. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde e Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria Conjunta nº 15, de 11 de dezembro

9/10

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 2017. Aprova Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Artrite Reumatóide. Ministério da Saúde 2017. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/imagens/pdf/2018/janeiro/04/Portaria-Conjunta-15-PCDT-da-AR-11-12-2017.pdf>.

2. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC). Relatório de Recomendação Nº 241 Tofacitinibe no tratamento da artrite reumatoide ativa moderada a grave com resposta inadequada a um ou mais medicamentos modificadores do curso da doença. - Brasília, 2017. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/.../Relatorios/2016/Relatorio_Tofacitinibe_AR__CP33_2016.pd...

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

V – DATA:

01/07/2019

NATJUS - TJMG