

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

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

PROCESSO Nº.: 50062468020228130433

CÂMARA/VARA: 2ª Vara Empresarial e de Fazenda Pública

COMARCA: Montes Claros

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: A. R. R. L.

IDADE: não informada

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento IMUNOGLOBULINA HUMANA HIPERIMUNE –160 GRAMAS

DOENÇA(S) INFORMADA(S): CID 10 G 61.0

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

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2022.0002752

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Medicamento IMUNOGLOBULINA HUMANA HIPERIMUNE –160 GRAMAS – COM APLICAÇÃO DE 32 GRAMAS AO DIA DURANTE 05 (CINCO DIAS) PARA TRATAMENTO DE POLINEUROPATIA INFLAMATÓRIA DESMIELIZANTE CRÔNICA e apresenta diagnóstico de síndrome de Guillain-Barré, CID G61.0.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme relatório médico apresentado, datado de 17/03/2022, trata-se de ARRL, idade não informada, com polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica, variante da Síndrome de Guillain-Barré. Apresentando o quarto episódio de agudização há 8 dias, com progressiva piora. Tem eletroneuromiografia comprovando a doença, não necessitando de necessidade de punção lombar para o diagnóstico. Nos episódios anteriores só apresentou melhora com o uso de imunoglobulina, sendo o uso desta, necessário o mais breve possível

e imprescindível para resguardar a sua saúde.

A polirradiculopatia inflamatória crônica (PDIC) é uma neuropatia periférica desmielinizante adquirida de etiologia autoimune presumida, ou seja, doença imunomediada crônica, mais predominante no sexo masculino, entre 40 e 60 anos de idade. **Consiste em polirradiculopatia simétrica, que se apresenta com déficit sensório-motor misto, mas com predominância motora ou sensória. Sua evolução geralmente é progressiva e crônica (ao longo de > 8 semanas) em 60% dos casos e recidivante e remitente em 30% dos casos, geralmente com recuperação completa permanente em 10%.**

Sua fisiopatologia consiste em uma **inflamação crônica auto-imune com danos à bainha de mielina, apresentando infiltrados linfocitários nos nervos periférico. Com a evolução da doença pode haver espessamento dos nervos distal e/ou proximalmente, devido aos episódios de constantes desmielinização e remielinização. Esse processo é secundário a destruição da bainha de mielina, com proliferação de células de Schwann na tentativa de recuperar a espessura do feixe axonal, que conseqüentemente leva a formação de membranas basais redundantes, porém pouco eficientes na condução nervosa.**

Clinicamente caracteriza-se por fraqueza proximal e distal simétrica, progressiva de recuperação parcial ou total entre agudizações, associado ao tacto comprometido, ausência/diminuição de reflexos osteotendinosos e disfunções sensoriais que acometem braços e pernas. O acometimento motor é predominante, com fraqueza proximal e distal, principalmente nos membros inferiores. Pode ser observado fadiga, parestesias, incoordenação motora. Assemelha-se a Síndrome de Guillain-Barré (SGB), da qual se difere por carácter crônico, progressivo com recidivas que gera severa disfuncionalidade.

O diagnóstico é baseado principalmente nos achados clínicos e eletrofisiológicos, mas exames de sangue, biópsia de nervo e análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) também podem contribuir para o

diagnóstico. A necessidade de exame do LCR e biópsia do nervo depende do nível de certeza de diagnóstico clínico. **Quando as manifestações estão presentes por pelo menos 2 meses, o electroneuromiograma (ENMG) confirma o diagnóstico se três dos seguintes critérios estiverem presentes em vários nervos: bloqueio parcial da condução do nervo motor (MN), velocidade de condução M-N reduzida, M-N distal prolongada e latência das ondas F.** Estudos neurofisiológicos mostram perda alterção com do potenciais de ação compostos dos músculos e dos nervos sensitivos. A ressonância magnética pode demonstrar aumento de contraste do gadolínio e ampliação do nervo/raíz proximal. **Dados adicionais de suporte são LCR com proteínas elevadas e sem células, biopsia apresentando desmielinização/ remielinização, muitas vezes com inflamação.** A biópsia só é recomendada nos casos de suspeita clínica da PDIC sem ENMG conclusiva. Suspeita-se de PDIC em praticamente qualquer neuropatia multifocal ou generalizada de causa desconhecida. A quantidade de proteínas do LCR frequentemente está aumentada. Dependendo do quadro clínico do paciente, pode haver relevantes achados laboratoriais por teste de anticorpos para glicoproteína associada à mielina (GAM), HIV-1, paraproteínas monoclonais e doenças neuropáticas que possam explicar o quadro da doença, como a doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 1 ou neuropatia hereditária. Para serem diagnosticados como PDIC, os critérios de Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) tem sido relevantes, por serem menos restritivos do que outros critérios de AAN ou de Saperstein. Os **critérios INCAT** requerem os doentes têm de apresentar uma **história de 2 meses de de disfunção motora ou sensitiva progressiva ou recidivante de mais de um membro resultante de neuropatia e, hiporreflexia ou arreflexia.** Se no estudo eletrofisiológico a desmielinização estiver presente em apenas dois nervos, a biópsia de nervo deve evidenciar a desmielinização/ remielinização.

É importante ressaltar que se trata de **doença crônica com opções terapêuticas limitadas e não curativas, focadas em reduzir a incapacidade, previr a lesão axonal secundária**. Seu tratamento passa pela **decisão de tratar, que depende da gravidade da doença inicial, idade, estado geral de saúde e potenciais contra-indicações**. Há apenas 3 tratamentos têm demonstrado benefícios em ECR: **esteróides, imunoglobulina intravenosa (IGIV) ou plasmaférese**. A **eficácia dessa terapia é demonstrada por vários estudos com 60% dos pacientes respondendo a essa abordagem, sendo a IGIV, a que apresenta maior eficácia**. O tratamento com essas drogas **visa diminuir a atividade inflamatória e retardar o curso natural da doença, sendo o tratamento precoce importante na prevenção da perda axonal**. Os corticóides agem suprimindo a inflamação pelo bloqueio da liberação de fatores vasoativos e citocinas pró-inflamatórias. Em geral é o tratamento inicial, principalmente das formas leves. **A corticoterapia deve ser por 2 a 3 meses ou até a resposta definitiva ocorra**. A IGIV é a **terapia de primeira linha para PDIC típica, atua modulando a resposta antigênica, os autoanticorpos, as citocinas, as moléculas de adesão e seus receptores, inibindo a atividade do complemento, limitando a apoptose e modulando a fagocitose dos macrófagos**. O mecanismo de ação das imunoglobulinas é multimodal e a IgG consiste na principal Ig responsável pelos efeitos imunomoduladores de neutralização de autoanticorpos, inibição de fatores ativados do sistema complemento, alteração na expressão do receptor Fc e a modificação no padrão de liberação de citocinas. **Determina uma melhoria na qualidade de vida e é usada a longo prazo**. As **desvantagens da IGIV são as reações adversas sistêmicas, infusões prolongadas e necessidade de acesso vascular e seu elevado custo**. No entanto, o acúmulo de dano axonal irreversível em pacientes com PDIC atípica faz com que muitos deles sejam refratários à imunoterapia (não é raro ouvir dos pacientes tanto que eles apresentaram resultados quanto que não obtiveram melhora). O uso de IG subcutânea

(IGSC) aborda muitos dos problemas encontrados por aqueles que não conseguem, ou não desejam, tolerar a carga de tratamento da IGIV a longo prazo. É aprovada pela US Food and Drug Administration para terapia de manutenção PDIC em pacientes após ser estabilizada com IGIV por apresentar superioridade sobre o placebo e foi seguro e eficaz na manutenção da função, com um custo 50% menor do que a IGIV. Está indicada em adição ou substituição a corticoterapia, mas sua melhor indicação é na PDIC motora pura, na qual é a terapia de eleição. **A plasmaferese ou troca de plasma permite a remoção do plasma e de seus fatores como complemento, citocinas, durante sua filtração e substituição por outro componente como a albumina.** Apresenta benefícios no tratamento da PDIC, mas comparada a corticoterapia e IGIV tem maior incidência de recaídas. É um procedimento invasivo, sujeito a diversos riscos, que necessita de várias sessões para reduzir os fatores mediadores de inflamação. Pode ser usado como terapia de manutenção, mas não por muito tempo e é usada em combinação com esteróides, IgGIV se nenhum destes tratamentos for eficaz.

A despeito da eficácia da terapia com corticóides, IGIV e plasmaferese na PDIC, aproximadamente 25% dos pacientes apresentam resposta inadequada a essas terapêuticas convencionais. Esses pacientes refratários a terapia convencional devem **ser considerados para tratamento alternativo, a despeito da literatura atual ainda ser insuficiente para recomendar a imunoterapia com imunossuppressores/moduladores** (azatioprina; metotrexate; micofenolato de mofetila; ciclosporina; ciclofosfamida; anticorpo monoclonal - rituximabe). **A opção de qual a melhor alternativa terapêutica nesses casos, é individualizada, dependente das comorbidades, idade do paciente, risco potencial, efeitos colaterais, disponibilidade e custo da droga.**

A IGIV está disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF)

para várias doenças, incluindo a SGB, entretanto não há no SUS protocolo ou diretriz de tratamento para polirradiculoneuropatia.

O prognóstico da PDIC acompanha a heterogeneidade de sua composição, variando muito de um indivíduo para outro. A doença pode ter recuperação espontânea e independente, assim como pode piorar lentamente ou apresentar melhoras apenas parciais. Os sintomas residuais podem levar à redução da qualidade de vida.

Conclusão: O caso, trata-se de paciente com idade não informada, apresentando polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica, variante de SGB, comprovada por eletroneuromiografia. No momento há 8 dias, no quarto episódio, de agudização da doença, cursando com progressiva piora. Episódios anteriores só apresentaram melhora com o uso de imunoglobulina, sendo o uso desta necessário o mais breve possível e imprescindível para resguardar a sua saúde.

A PDIC, neuropatia periférica desmielinizante adquirida de etiologia autoimune presumida, ou seja, doença imunomediada crônica, mais predominante no sexo masculino entre 40 e 60 anos de idade. Consiste em uma polirradiculopatia simétrica, que se apresenta com déficit sensorio-motor misto, mas com predominância motora ou sensorial. Sua evolução geralmente é progressiva e crônica (ao longo de > 8 semanas) em 60% dos casos.

É importante ressaltar que se trata de doença crônica com opções terapêuticas limitadas e não curativas, focadas em reduzir a incapacidade, previr a lesão axonal secundária. Seu tratamento passa pela decisão de tratar, que depende da gravidade da doença inicial, idade, estado geral de saúde e potenciais contra-indicações. Há apenas 3 tratamentos têm demonstrado benefícios em ECR: esteróides, imunoglobulina intravenosa (IGIV) ou plasmaférese. A eficácia dessa terapia é demonstrada por vários estudos com 60% dos

pacientes respondendo a essa abordagem, sendo a IGIV, a que apresenta maior eficácia. O tratamento com essas drogas visa diminuir a atividade inflamatória e retardar o curso natural da doença, sendo o tratamento precoce importante na prevenção da perda axonal. Os corticóides agem suprimindo a inflamação pelo bloqueio da liberação de fatores vasoativos e citocinas pró-inflamatórias, sendo o tratamento inicial, principalmente das formas leves. A IGIV é a terapia de primeira linha para PDIC típica, atua modulando a resposta antigênica, os autoanticorpos, as citocinas, as moléculas de adesão e seus receptores, inibindo a atividade do complemento, limitando a apoptose e modulando a fagocitose dos macrófagos. O mecanismo de ação das imunoglobulinas é multimodal e a IgG consiste na principal Ig responsável pelos efeitos imunomoduladores de neutralização de autoanticorpos, inibição de fatores ativados do sistema complemento, alteração na expressão do receptor Fc e a modificação no padrão de liberação de citocinas. Determina uma melhoria na qualidade de vida e é usada a longo prazo. Suas desvantagens são as reações adversas sistêmicas, infusões prolongadas, necessidade de acesso vascular e seu custo.

A IGIV está disponível no SUS por meio do CEAf para uma série de doenças, entretanto não há no SUS protocolo ou diretriz de tratamento para polirradiculoneuropatia.

IV – REFERÊNCIAS:

1. Felix EPV, Oliveira ASB. Diretrizes para abordagem diagnóstica das neuropatias em serviço de referência em doenças neuromusculares. **Rev Neurocienc.** 2010;18(1):74-80. Disponível em: <http://www.revista-neurociencias.com.br/edicoes/2010/RN1801/274%20revisao.pdf>.
2. Calia LC, Oliveira ASB, Gabba AA. Polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica **Arq neuropsiquiatr.** 1997; 55(4):712-21. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/anp/v55n4/06.pdf>.

3. Watkins JM, Dimachkie MM, Riley P, Murphy E. Subcutaneous immunoglobulin therapy for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: A nursing perspective. **Journal of Neuroscience Nursing**. 2019; 51(4):198–203. Disponível em: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=31107344>.
4. Lehmann HC, Burke D, Kuwabara S. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: update on diagnosis, immunopathogenesis and treatment. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 2019; 90:981–7. Disponível em: <https://jnnp.bmj.com/content/jnnp/90/9/981.full.pdf>
5. Yoon MS, Chan A, Gold R. Standard and escalating treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. **Ther Adv Neurol Disord**. 2011; 4(3):193-200 Disponível em: http://www.websolane.org/pdfs/profesionales/neuropatias/Tratamiento_CIDP.pdf
6. Fisse AL, Motte J, Grüter T, Sgodzai M, Pitarokoili K, Gold R. Comprehensive approaches for diagnosis, monitoring and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. **Neurol Res Pract**. 2020;2(42):1–14. Disponível em: <https://neurolrespract.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s42466-020-00088-8.pdf>
7. Meireles ALF. Polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica – uma revisão narrativa. *Rev Med*. 2021;100(1):57–61. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/148341>
- 8- Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos. Portaria Conjunta nº 15, de 13 de Outubro de 2020. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Síndrome de Guillain-Barré. Brasília, Outubro, 2020. 16p. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/20201022_Portaria_Conjunta_PCDT_SGB.pdf

V – DATA:

11/04/2022

NATJUS - TJMG