

16/12/2015

NT 54 NATS – HC/UFMG - 2015

Solicitante:

Juizado da 2ª Vara Cível de Uberlândia/MG

Número do processo: 09338067-78.2015.8.13.0702

Autor: Jacqueline Inoue Ferreira

Réu: Unimed de Uberlândia

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

TEMA: Rituximabe no tratamento de doença mista do tecido conjuntivo (dermatopolimiosite ou dermatomiosite) e lúpus eritematoso sistêmico (LES).

Sumário

1. Resumo executivo	2
1.1. Conclusão	3
1.2. Recomendação	3
2. Análise da solicitação	4
2.1. Contexto	4
3. Pergunta clínica estruturada	5
4. Descrição da tecnologia a ser avaliada	5
5. Resultados da Revisão da literatura	6
6. Conclusão	7
6.1. Recomendação	7

1. RESUMO EXECUTIVO

Solicitação

Por solicitação do juiz da 2ª Vara Cível de Uberlândia/MG nos autos n. 09338067-78.2015.8.13.0702, **foi solicitado ao NATS por e-mail em 09/12/2015**, parecer técnico para possibilitar a utilização de Mabthera pela paciente Jacqueline Inoue Ferreira, que sofre com o diagnóstico de lupus sistêmico e já teve esgotadas todas as terapias convencionais - todas sem sucesso. **O relatório médico da paciente juntado aos autos é claro em indicar não só o esgotamento dos tratamentos convencionais, como o comprometimento renal da paciente já acusado em exames próprios. Deixa também clara a urgência para início do tratamento com rituximab como única alternativa médica disponível:**

*"Paciente de 29 anos com histórico prévio de febre, lesões cutâneas, alopecia, artrites, serosite, fan homogêneo, rnp com quadro compatível com doença mista tecido conjuntivo, com estigma de lúpus sistêmico. Uso prévio de reuqinol, metotrexate, arava, ciclosporina e micofenolato mofetil, ciclofosfamida, porém com intolerância, mucosites, sendo descontinuados. Devido atividade da doença, sempre em uso de corticoide em altas dosagens, evoluindo com síndrome cushing, e no momento osteonecrose em joelhos, provavelmente por uso de corticoide, solicito rituximabe (mabthera) para tratamento da paciente. **Paciente se beneficiará da medicação para tratamento como em bula, evitando forma grave da doença como acometimento renal, serosites, já que na tomografia já consta alterações,** ainda devido osteonecrose poupara corticoide, evitando piora clinica, bem como ajudará no tratamento da osteoporose devido uso crônico de corticoide."*

No momento encontra-se em atividade da doença, com febre, dor pleurítica, artrite difusa, não havendo outro medicamento oral para uso, sendo assim solicito Rituximabe 1 g e repetir em 15 dias em caráter de urgência, a medicação será realizada a cada seis meses conforme bula e será reavaliado conforme atividade da doença.

A preocupação é que o quadro da paciente está se deteriorando dia pós dia, e ao mesmo tempo nos aproximamos do recesso forense, que se inicia dia 20/12. Portanto, SOLICITAMOS com a **urgência** que o caso demanda seja dada uma resposta ao pedido do juízo da 2ª Vara Cível de Uberlândia, permitindo assim a apreciação do pedido em tempo hábil a controlar o avanço da doença e o início do único tratamento disponível à paciente.

Ficamos desde já a disposição para sanar eventuais dúvidas.

Gabriel Massote Pereira

Relatório médico:

Jacqueline Inoue

Paciente de 29 ANOS com histórico prévio de febre, lesões cutâneas, alopecia, artrites, serosite, fan + homogêneo, rnp + com quadro compatível com doença mista tecido conjuntivo, com estigma de lúpus sistêmico. Uso prévio de reuqinol, metotrexate, arava, ciclosporina e micofenolato mofetil, ciclofosfamida, porém com intolerância, mucosites, sendo descontinuados. Devido atividade de doença, sempre em uso de corticoide em altas dosagens, evoluindo com síndrome cushing, e no momento osteonecrose em joelhos provavelmente por uso de corticoide. Devido doença em atividade e necessidade de retirada de corticoide, solitico rituximabe (mabthera) para tratamento da paciente. Paciente se beneficiaria da medicação para tratamento como em bula, evitando forma grave da doença como acometimento renal, serosites, já que na tomografia já consta alterações. Ainda devido osteonecrose poupara corticoide, evitando piora clínica, bem como ajudara no tratamento da osteoporose devido uso crônico de corticoide. NO momento encontra-se em atividade de doença, com febre, dor pleurítica, artrite difusa, não havendo outro medicamento oral para uso, sendo assim solicito Rituximabe 1 g e repetir em 15 dias em caráter de urgência, a medicação será realizada a cada 6 meses conforme bula e será reavaliado conforme atividade da doença.

Hd x : doença mista tecido conjuntivo/lúpus
Cid m33/m32



1.1. CONCLUSÃO

Não há indicação de bula para uso do rituximabe no tratamento do LES e nem no tratamento da dermatomiosite.

Ensaio clínico randomizado controlado mostrou que o rituximabe não é melhor que o placebo (falsa terapia) no tratamento do LES.

A terapia com rituximabe para tratamento da dermatomiosite é emergente, sem estudos científicos robustos que corroborem a indicação.

Os exames enviados (Anexo 1) não comprovam derrame pleural e acometimento dos rins.

A síndrome do túnel do carpo não configura manifestação do LES.

1.2. RECOMENDAÇÃO

Não há na literatura, evidência científica forte, para recomendar o uso do rituximabe no tratamento de doença mista do tecido do tecido conjuntivo (dermotopolimiosite) e lúpus eritematoso sistêmico (LES)

Não recomendado pelo NATS.

2. ANÁLISE DA SOLICITAÇÃO

2.1. CONTEXTO^{1,2}

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune sistêmica caracterizada pela produção de autoanticorpos, formação e deposição de imunocomplexos, inflamação em diversos órgãos e dano tecidual. Sua etiologia permanece ainda pouco conhecida, porém sabe-se da importante participação de fatores hormonais, ambientais, genéticos e imunológicos para o surgimento da doença. As características clínicas são polimórficas e a evolução costuma ser crônica, com períodos de exacerbação e remissão. A doença pode cursar com sintomas constitucionais, artrite, serosite, nefrite, vasculite, miosite, manifestações mucocutâneas, hemocitopenias imunológicas, diversos quadros neuropsiquiátricos, hiperatividade reticuloendotelial e pneumonite. Afeta indivíduos de todas as raças, sendo 9 a 10 vezes mais frequente em mulheres durante a idade reprodutiva. A incidência estimada em diferentes locais do mundo é de aproximadamente 1 a 22 casos para cada 100.000 pessoas por ano, e a prevalência pode variar de 7 a 160 casos para cada 100.000 pessoas. No Brasil, estima-se uma incidência de LES em torno de 8,7 casos para cada 100.000 pessoas por ano, de acordo com um estudo epidemiológico realizado na região Nordeste. A mortalidade dos pacientes com LES é cerca de 3 a 5 vezes maior do que a da população geral e está relacionada à atividade

inflamatória da doença, especialmente quando há acometimento renal e do sistema nervoso central (SNC). Também está associada ao maior risco de infecções graves decorrentes da imunossupressão e, tardiamente, às complicações da própria doença e do tratamento, sendo a doença cardiovascular um dos mais importantes fatores de morbidade e mortalidade dos pacientes.

A dermatomiosite é uma miopatia inflamatória idiopática (sem causa definida), caracterizada por manifestações cutâneas. O diagnóstico é baseado na presença um miopatia proximal simétrica, aumento das enzimas musculares, alterações miopáticas, na eletroneuromiografia, uma biópsia muscular característica e um *rash* cutâneo típico (por exemplo, eritema violáceo periorbital escuro ou eritema violáceo macular como nos sinais de V, xale e Gottron)³. Ocorre nas formas adulta e juvenil e pode se sobrepor a outras doenças do tecido conjuntivo (esclerodermia, lúpus eritematoso sistêmico, doença mista do tecido conjuntivo e menos freqüente mente, artrite reumatóide e síndrome de Sjögren).⁴

3. PERGUNTA CLÍNICA ESTRUTURADA.

População: Paciente portadora de doença mista do tecido do tecido conjuntivo (dermotopolimiosite) e lúpus eritematoso sistêmico (LES)

Intervenção: Rituximabe

Comparação: Outros esquemas terapêuticos - corticóide e anti-inflamatório não esteróides (AINES) e hidroxicloroquina.

Desfecho: Controle da doença, sobrevida global, qualidade de vida

4. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA

Rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico humano-murino direcionado contra o CD20 e contra células B e seus precursores; não é direcionado contra plasmócitos.

Indicações de Bula^a

MabThera® é indicado para o tratamento de:

Linfoma não Hodgkin

- pacientes com linfoma não Hodgkin de células B, baixo grau ou folicular, CD20 positivo, recidivado ou resistente à quimioterapia;
- pacientes com linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B, CD20 positivo, em combinação à quimioterapia CHOP;
- pacientes com linfoma não Hodgkin de células B, folicular, CD20 positivo, não tratados previamente, em combinação com quimioterapia;
- pacientes com linfoma folicular, como tratamento de manutenção, após resposta à terapia de indução.

Artrite reumatoide

MabThera® em combinação com metotrexato está indicado para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatóide ativa que tiveram resposta inadequada ou intolerância a uma ou mais terapias de inibição do fator de necrose tumoral (TNF).

Leucemia linfóide crônica

MabThera® em combinação com quimioterapia é indicado para o tratamento de pacientes com leucemia linfóide crônica (LLC) não tratados previamente e com recaída / refratária ao tratamento.

Granulomatose com poliangiite (Granulomatose de Wegener) e poliangiite microscópica (PAM)

MabThera® em combinação com glicocorticoides é indicado para o tratamento das seguintes vasculites ativas graves: granulomatose com poliangiite (GPA, conhecida também como Granulomatose de Wegener) e poliangiite microscópica (PAM).

5. RESULTADOS DA REVISÃO DA LITERATURA

O papel do rituximabe no tratamento dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico permanece controverso. Vários estudos observacionais, não

^a http://www.dialogoroche.com.br/content/dam/dialogo/pt_br/Bulas/M/MabThera/Bula-Mabthera-Professional.pdf

Acesso em 16/12/15

controlados, têm relatado o uso do mesmo em pacientes com ou sem nefrite lúpica que falharam ao tratamento usual. Entretanto, estudos de qualidade metodológica melhor, randomizados, controlados, denominados EXPLORER⁵ e LUNA⁶ mostraram que o rituximabe não foi melhor que o placebo no tratamento do LES.

O papel do rituximabe no tratamento da dermatomiosite, ainda é terapia emergente, restrita a pequenos relatos de casos e pequenas séries de casos, sem evidência científica robusta.^{7,8}

6. CONCLUSÃO

6.1. CONSIDERAÇÕES/RECOMENDAÇÃO

Não há indicação de bula para uso do rituximabe no tratamento do LES e nem no tratamento da dermatomiosite.

Ensaio clínico randomizado controlado mostrou que o rituximabe não é melhor que o placebo (falsa terapia) no tratamento do LES.

A terapia com rituximabe para tratamento da dermatomiosite é emergente, sem estudos científicos robustos que corroborem a indicação.

Os exames enviados (Anexo 1) não comprovam derrame pleural e acometimento dos rins.

A síndrome do túnel do carpo não configura manifestação do LES.

Não há na literatura, evidência científica forte, para recomendar o uso do rituximabe no tratamento de doença mista do tecido do tecido conjuntivo (dermotopolimiosite) e lúpus eritematoso sistêmico (LES).

Não recomendado pelo NATS.

REFERÊNCIAS

1. Schur PH WD. Overview of the management and prognosis of systemic lupus erythematosus in adults. *uptodate*. 2015. www.uptodate.com.
2. Saúde. M da. PORTARIA N° 100, DE 7 DE FEVEREIRO DE 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico. *Ministério da Saúde*. 2013.
3. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and Dermatomyositis (Second of Two Parts). *N Engl J Med*. 1975;292(8):403-407. doi:10.1056/NEJM197502202920807.
4. Dalakas MC, Hohlfield R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet*. 2003;362(9388):971-982. doi:10.1016/S0140-6736(03)14368-1.
5. Merrill J, Buyon J, Furie R, et al. Assessment of flares in lupus patients enrolled in a phase II/III study of rituximab (EXPLORER). *Lupus*. 2011;20(7):709-716. doi:10.1177/0961203310395802.
6. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum*. 2012;64(4):1215-1226. doi:10.1002/art.34359.
7. Study AOP, Levine TD. Rituximab in the Treatment of Dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 2005;52(2):601-607. doi:10.1002/art.20849.
8. Rios Fernández R, Callejas Rubio J-L, Sánchez Cano D, Sáez Moreno J-A, Ortego Centeno N. Rituximab in the treatment of dermatomyositis and other inflammatory myopathies. A report of 4 cases and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27:1009-1016.

Anexo 1 – Exames anexados ao processo

Paciente: JACQUELINNE INOUE FERREIRA
Convênio: UNIMED UBERLÂNDIA TICKET
Registro: 91611
Médico Solicitante: HENIO VANNI FILHO

Data de Nascimento: 09/11/1985
Idade: 29 anos
Data do Exame: 06/10/2015

TOMOGRAFIA MULTISLICE DO TÓRAX

TÉCNICA: Foram realizadas aquisições de imagens no plano axial em equipamento multislice, antes e após a administração intravenosa de contraste iodado através de bomba injetora.

RELATÓRIO:

Micronodulo calcificado na porção póstero-basal do lobo inferior esquerdo, menor que 0,5 cm, de aspecto residual.
Micronódulos com padrão de distribuição centrolobular pelos campos pulmonares, em vidro fosco, predominando no segmento superior do lobo inferior do pulmão direito.
Não há evidências de alteração pleural.
Cúpulas e seios costofrênicos livres.
Hilos e trama vascular pulmonar normais.
Não há evidências de linfonodomegalia mediastinal.
Traquéia e brônquios principais de aspecto tomográfico normal.
Vasos da base com dimensões e em topografia habituais.
Discreto aumento difuso do calibre do esôfago, mais evidente no seu terço distal.

OPINIÃO:

- Micronodulo calcificado na porção póstero-basal do lobo inferior esquerdo, de aspecto residual.
- Micronódulos com padrão de distribuição centrolobular pelos campos pulmonares, em vidro fosco, predominando no segmento superior do lobo inferior do pulmão direito.
- Discreto aumento difuso do calibre do esôfago, mais evidente no seu terço distal.

Paciente: JACQUELINNE INOUE FERREIRA

Convênio: UNIMED UBERLÂNDIA TICKET

Registro: 91611

Data de Nascimento: 09/11/1985

Idade: 29 anos

Data do Exame: 06/10/2015

Médico Solicitante: HENIO VANNI FILHO

TOMOGRAFIA MULTISLICE DO ABDOME SUPERIOR E INFERIOR

TÉCNICA: Foram realizadas aquisições de imagens no plano axial em equipamento multislice, antes e após a administração intravenosa de contraste iodado através de bomba injetora. Foram obtidas imagens nas fases sem contraste, arterial, portal e equilíbrio. Foi administrado contraste negativo por via oral.

RELATÓRIO:

Fígado com topografia e dimensões normais, contornos regulares e densidade homogênea, exceto por pelo menos um nódulo hipovascularizado localizado no lobo hepático esquerdo (segmento VI), de contornos regulares, que mede cerca de 1,5 cm, de aspecto indeterminado.

Não há dilatação das vias biliares.

Sistema portal com calibre usual e permeabilidade preservada.

Veias hepáticas com permeabilidade preservada.

Leito vesicular sem alterações.

Pâncreas e baço com topografia, dimensões, contornos e densidades normais.

Glândulas adrenais de morfologia, dimensões e densidades normais.

Aorta e veia cava inferior de calibre e contornos normais.

Ausência de linfonodomegalias retroperitoniais.

Espessamento parietal concêntrico de segmento de alça intestinal delgada, localizada no flanco esquerdo e mesoabdome, com aumento relativo do seu calibre.

Rins com topografia, morfologia, dimensões, eixo, contornos e espessuras dos parênquimas normais. Ausência de dilatação dos sistemas coletores ou cálculos no seu interior.

Ureteres de calibre normal.

Bexiga de contornos regulares e dimensões normais.

Útero de contornos regulares e densidade homogênea.

Ausência de coleção líquida na cavidade abdominal.

Pequena quantidade de líquido livre na cavidade pélvica.

OPINIÃO:

- Nódulo hipovascularizado no lobo hepático esquerdo, de aspecto indeterminado.

- Espessamento parietal concêntrico de segmento de alça intestinal delgada, localizada no flanco esquerdo e mesoabdome, com aumento relativo do seu calibre.

Ampliar pedepédica.

Dr. Marcos Campos

Neurologia Clínica

CRMMG: 32664

Paciente: **JACQUELINNE INOUE FERREIRA**
Data de nascimento: 9/11/1985

RELATÓRIO: Membros SUPERIORES

A) Resultados Obtidos

O potencial de ação motor composto obtido da estimulação dos nervos mediano D/E e ulnar D/E encontra-se normal. (no limite inferior da normalidade no nervo mediano E)

A velocidade de condução motora dos nervos mediano D/E e Ulnar D/E encontra-se normal.

A latência motora distal dos nervos mediano D/E encontram-se prolongadas, nos nervos ulnar D/E encontra-se normal.

As ondas F, obtidas da estimulação dos nervos ulnares D/E apresentam latências e amplitudes simétricas.

O potencial de ação sensorial obtido dos nervos Ulnar D/E encontra-se normal, nos nervos mediano D/E estão ausentes.

A velocidade de condução sensorial obtida nos nervos mediano D/E e ulnar D/E encontra-se normal.

Os eletromiogramas obtidos dos músculos examinados nos membros superiores, o padrão obtido foi normal.

B) Conclusão:

Os achados observados são compatíveis com quadro de mononeuropatia focal dos nervos medianos D/E à nível dos punhos, de intensidade moderada/grave. (síndrome do túnel do carpo de intensidade moderada/grave bilateralmente).