

Data: 17/07/2017

NT 34/2017

Número do processo: 9049355.18.2017.813.0024

**Juizado Especial Cível das Relações de Consumo desta Capital (2ª
 Unidade Jurisdicional Cível).**

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

Ré: PROMED ASSISTÊNCIA MÉDICA LTDA

Rituximabe para Síndrome antissintetase

Sumário

1.Demanda	2
2.Contexto	2
3.Relatório médico	2
4.Pergunta	4
5. Descrição da tecnologia solicitada	5
6. Revisão da literatura.....	5
7. Discussão	6
8. Recomendação	6
Referências	6

1. Demanda

Data: 12 de julho de 2017 16:07

Assunto: ELABORAÇÃO DE NOTA TÉCNICA

Para: Nats Saude <natssaude@gmail.com>

À EQUIPE NATS,

Referente: Solicitação de Nota Técnica sobre a utilização do medicamento RITUXIMABE 500mg para o tratamento de DERMATOMIOSITE AMIOPÁTICA

Pelo presente, solicito emissão, com urgência (se trata de pedido de tutela antecipada) de nota técnica sobre a utilização do medicamento RITUXIMABE 500mg para tratamento de quadro clínico consistente em DERMATOMIOSITE AMIOPÁTICA - CID M33.1, paciente com 36 anos; com o intuito de instruir o processo de número: 9049355.18.2017.813.0024, em trâmite no Juizado Especial Cível das Relações de Consumo desta Capital (2ª Unidade Jurisdicional Cível).

Operadora do plano de saúde: PROMED ASSISTÊNCIA MÉDICA LTDA

Aguardo retorno.

Atenciosamente,

Luciana Alves França

Função de Assessoria de Juiz - Matrícula 0282301

Belo Horizonte, 12.07.2017.

2. Contexto

Trata-se de paciente do sexo feminino, 36 anos, portadora de síndrome antissintetase evoluindo com acometimento pulmonar caracterizado por pneumonite intersticial e comprometimento respiratório restritivo a espirometria. Apresentou piora respiratória recente, sendo internada no Hospital Belo Horizonte. Médica assistente solicita a medicação rituximabe sob justificativa de que a paciente não respondeu à pulsoterapia com metilprednisolona e não pode usar ciclofosfamida devido à suspeita de cistite hemorrágica.

3. Relatório médico

Dra. Luiza de Araujo Porto
Reumatologia
CRM 55499
RQE N°35799



RELATÓRIO MÉDICO

Trata-se de paciente de 36 anos com diagnóstico de demartomiosite_amiopática – CID M33.1 (síndrome antissintetase): positividade para anticorpo anti Jo-1, mãos de mecânico, artralgia inflamatória, acometimento pulmonar grave (tosse seca + infiltrados em vidro fosco na tomografia de alta resolução do tórax + dispnéia importante + provas de função pulmonar evidenciando alterações restritivas + hemorragia alveolar em 2016), elevação de creatinofosfoquinase, LDH e transaminases, fraqueza muscular proximal e biópsia muscular com achados de miosite, passado de acidente vascular encefálico corticossupratentorial em hemisfério esquerdo secundário a trombose venosa cerebral, desde dezembro em anticoagulação com varfarina.

Vem recebendo pulsoterapia com metilprednisolona e ciclofosfamida em doses otimizadas desde novembro de 2016, última dose de ciclofosfamida em 03/05/2017. A despeito do tratamento vem evoluindo com piora da fraqueza muscular, elevação de enzimas musculares associada a muito importante piora da dispnéia e da tosse seca. Por tal motivo foi iniciada imunoglobulina endovenosa em meados de maio. No entanto paciente teve uma melhor subtotal dos sintomas respiratórios e logo evoluiu com nova piora clínica, que motivou sua internação no Hospital Belo Horizonte.

Após descartada infecção como desencadeante da piora clínica, foi optado por nova pulsoterapia com metilprednisolona 3g para tentar controle da doença, com melhora pouco importante do quadro respiratório. Como vem mantendo hematúria desde o dia 29/05, sem sinais de infecção do trato urinário, optamos por não repetir pulsoterapia com ciclofosfamida até que haja exclusão de cistite hemorrágica.

Tal quadro sugere extrema gravidade desta paciente, que mantém alterações em vidro fosco em Tomografia de tórax sugerindo atividade permanente da doença a despeito do tratamento otimizado, e sua piora pouco tempo após o uso da imunoglobulina evidencia também refratariedade à medicação.

Sendo assim, optamos pelo uso de Rituximabe (RTX) 1g com repetição da dose após 15 dias e posteriormente em 6 meses.

A medicação tem mostrado ótima resposta em diversos casos relatados na literatura, como visto no estudo de MARIE, 2012 (em anexo) que descreve ótima resposta em 7 casos, BAUHAMMER, 2017, que descreveu utilização de rituximabe em 17 pacientes com síndrome anti-sintetase sendo 10 deles com manifestação predominantemente pulmonares que obtiveram melhora clínica e espirométrica importante, ANDERSSON, 2015, que mostrou que o uso de rituximabe em 24 pacientes com doença pulmonar grave refratária levou a melhoras clínicas, espirométrica e tomográficas. A literatura ainda não tem descrição de um número muito grande de casos por se tratar de doença muito rara e letal, o que inclusive impossibilita estudos clínicos randomizados.

Sendo assim, juntamente com a dra. Corina Quental de Menezes Alvarenga, reumatologista assistente da paciente, optamos por medicar a paciente com Rituximabe observando sua gravidade e refratariedade ao tratamento com a associação de metilprednisolona, ciclofosfamida e imunoglobulina endovenosa. A princípio ainda mantemos a proposta da IVIG por 3 meses.

O não tratamento adequado da paciente pode implicar na perda progressiva de função pulmonar o que pode a médio prazo levar a necessidade de oxigenioterapia suplementar e infecções respiratórias de repetição, além do risco de óbito.

(continua)

Segue abaixo alguns exames evolutivos da paciente.



Departamento do Aparelho Locomotor Belo Horizonte Ltda.
Av. Pres. Antônio Carlos, 1694 – Sala 16 – Port. A – Sub-Solo – Cachoeirinha
Telefax: (0xx31) 3421-4666 – CEP 31210-000 – Belo Horizonte - MG

Dra. Luiza de Araujo Porto
Reumatologia
CRM 55499
RQE Nº35799



Atenciosamente,

VACINAÇÃO: pneumo 13 / hep b 2 DOSES / Pneumo 23 março 2017

MEDICAÇÕES: Duloxetina 60, cálcio e vit d3, Prednisona 60mg / VARFARINA > suspensa

EXAMES PRÉVIOS:

- 11/16: biópsia muscular: infiltrado inflamatório linfocitário > miosite crônica inespecífica.

Hb 13,2 / leuc 7100 / lin 1912 / pqt 267000 / vhs 19 / aldolase 5,9 / ldh 224 / cr 0,53 / u 27 / vit d3 22,8 / alb 3,2 / ck 124 / k 3,7 / mg 1,8 / na 137 / pcr 0,6 tgo 15 / tgp 6

Eas ndn

ENMG: ndn

- 03/12: ausência de alterações tomográficas evolutivas em relação ao exame prévio. Espessamento septal e opacidades pulmonares com atenuação em vidro fosco, pequena consolidação pulmonar subpleural nos lobos inferiores

- 12/12/16: TCC: FOCOS DE SANGRAMENTO CORICO SEUBCORTICAL FRNTAL E PARIETAL ESQERDOS

RM ENCÉFALO: SANGRAMENTOS CORTICAIS DIFUSAS BILATERAIS

ANRIO RM VENOSA: TROBOSE DE SEIO VENOSO

ESPIROMETRIA: distúrbio ventilatório restritivo moderado.

- 03/17: EAS NDN / RNI 1,82 (3 ANTERIORES ENTRE 2-3) / HB 14,6 / LEUC 8300 / LIN 1228 / PQT 248000 / VHS 4 / APL - / ACL - / GLICSOE 78 / CR 0,8 / U 30 / ALB 3,5 / CK 43 / PCR 3,0 / T4L 0,82 / TGO 15 / TGP 83 / TSH 1,62 / RELAÇÃO PTN/CR 0,05 / GRAM - / ALDOLASE 8,3 (ATÉ 7,6) / CAI 1,23

- 17/3/17: TCTX: opacidades em vidro fosco com padrão intersticial reticular difuso bilateral com espessamento do interstício intralobular e septal com pequenos cistos subpleurais periféricos > pneumonia intersticial

- 25/03/17: mi 3,17 / hb 15,8 / leuc 7500 / lin 1089 / vhs 6 / aldolase 17,6 / ck 6,8 / pcr 6,6 / tgo 93 / tgp 454

- abril/17: mg 1,8 / na 139 / fa 59 / u 29 / bt 1,1 / k 3,6 / cr 0,65 / hdl 38 / ldl 99 / hdl 63 / glicose 78 / tg 100 / vhs 5 / hb 14,9 / leuc 9400 / lin 1301 / pqt 220000 / mi 2,56 / pcr 6,1 / t4l 0,72 / tgo 153 / tgp 500 / tsh 1,72 / ggt 264

EDA: esôfago de barret? Gastrite enantematosa de moderada intensidade.

- 25/05/17: HB 15,1 / LEUC 8500 / LIN 1440 / PQT 18800 / VHS 36 / RNI 3,62 / GLICOSE 75 / CR 0,64 / U 26 / CK 96 / PCR - / TGO 312 / TGP 1093 / APL+ / ACL - / ALDOALSE 49,3 / ALB 2,8 / t4l ,92 / tsh 1,87 / cai 1,15

Interação HBH: ck 118 / ldh 572 / pcr 21 / tgp 976 / tgo 158 / Angio TC sem achados tromboembólicos / RXTX padrão intersticial / TCTX pneumonia intersticial com infiltração em vidro fosco difusa. Espirometria: distúrbio ventilatório restritivo.

31/05/2017: US abdominal: leve aumento de dimensões do lobo esquerdo

Belo Horizonte, 06 de junho de 2017

Dra. Luiza de Araujo Porto, CRM 55499, RQE: 35799



Departamento do Aparelho Locomotor Belo Horizonte Ltda.
Av. Pres. Antônio Carlos, 1694 – Sala 16 – Port. A – Sub-Solo – Cachoeirinha
Telefax: (0xx31) 3421-4666 – CEP 31210-000 – Belo Horizonte - MG

4.Pergunta

O uso do rituximabe é eficaz e seguro para diminuir melhorar os sintomas e a função respiratória e melhorar a sobrevida dos pacientes com pneumonite intersticial secundária a síndrome antissintetase?

P: pacientes adultas, portadoras de síndrome antissintetase evoluindo com pneumonite intersticial sem melhora com metilprednisolona e com contra-indicação a ciclofosfamida

I: rituximabe

C: outros medicamentos

O: melhora dos sintomas e função respiratória, melhora da sobrevida, segurança.

5. Descrição da tecnologia solicitada

O rituximabe é um anticorpo monoclonal depletor de linfócitos B CD20 positivos; não tem indicação de bula para dermatomiosite/síndrome antissintetase.¹ Segundo normas vigentes da ANS, as operadoras de saúde não tem obrigação de fornecer-lo para essa patologia.

6. Revisão da literatura

As miopatias inflamatórias idiopáticas são um grupo heterogêneo de doenças musculares adquiridas, caracterizadas por variados tipos e graus de inflamação do músculo esquelético. Polimiosite (PM) e Dermatomiosite (DM) são as duas maiores entidades que constituem este grupo de doenças. Associam-se a anticorpos séricos, e estes são relacionados a manifestações clínicas particulares, marcando, portanto, subgrupos clínicos importantes. O maior subgrupo em doenças inflamatórias musculares é o da Síndrome Antissintetase (SAS), que foi primeiramente descrita por Marguerie et al. em 1990 como uma tríade de Polimiosite, doença intersticial pulmonar difusa e autoanticorpos para aminoacil sintetase RNAt (anti-ARS). Atualmente é caracterizada pela produção de anticorpos contra a sintetase do RNAt, sendo o mais conhecido anti-Jo-1, associados a: miosite, doença intersticial pulmonar, artropatia, febre, fenômeno de Raynaud e “mãos de mecânico”. É uma doença rara, com incidência na população geral ainda desconhecida e prevalência duas vezes maior no sexo feminino. A Doença Pulmonar Intersticial (DPI) é o principal determinante de morbidade e mortalidade na SAS.²

Não há protocolos estabelecidos de tratamento da DPI relacionada as miopatias inflamatórias; o tratamento é baseado em séries e relatos de casos. Corticoides tendem a ser a primeira linha de tratamento e, assim como é usual em outras doenças inflamatórias autoimunes da reumatologia, tenta-se introduzir agentes poupadores de corticoides, como azatioprina, ciclofosfamida e ciclosporina. Outros agentes que podem ter um benefício potencial são tacrolimos, micofenolato de mofetil e rituximabe.³

Quanto ao rituximabe, a evidência de melhor qualidade encontrada, foi estudo fase II, com 20 pacientes portadores de síndrome antissintetase, sendo que somente dez completaram o estudo. Esses pacientes tinham doença refratária ao tratamento com corticoide e pelo menos dois imunossupressores e receberam rituximabe 1g no D0 e D15 (repetido no sexto mês). Dos dez que completaram o estudo, todos tinham DPI: houve melhora da função pulmonar em cinco, estabilização em 4 e piora em um paciente.⁴

7. Discussão

A dermatomiosite com síndrome antissintetase pode acometer os pulmões, levando a importante morbidade e mortalidade. Como é doença rara, é difícil haver estudos de alto grau de qualidade para determinar o tratamento mais eficaz. O tratamento usual, baseado em série de casos e experiência de especialistas, é realizado com corticoide e imunossupressores, como a ciclofosfamida. Há relatos de casos também com o uso do rituximabe e estudo de baixa qualidade sugerindo que este pode ser benéfico.

No caso específico dessa paciente, que está com a doença pulmonar ativa e grave e, não respondeu a altas doses de corticoide, não pode usar ciclofosfamida e progrediu com o uso da imunoglobulina, o rituximabe pode ser uma opção, apesar da baixa qualidade de evidência apontando o seu benefício.

8. Recomendação

Recomendado para esse caso específico, apesar da baixa qualidade de evidência apontando o seu benefício.

Referências

- 1- Bula Anvisa. Disponível em:
http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=19730032016&pIdAnexo=3645535
- 2- Theikarker LR. Síndrome Antissintetase: relato de dois casos e revisão da literatura. Rev Bras Reumatol. 2015; 55(2): 177–180
- 3- Cavagna L et al. Interstitial lung disease and idiopathic inflammatory myopathies. EULAR on-line course on Rheumatic Diseases. Em: www.eular.org
- 4- Allenbach Y et al. Efficacy of Rituximab in Refractory Inflammatory Myopathies Associated with Anti-Synthetase Auto-Antibodies: An Open-Label, Phase II Trial. PLoS One. 2015 Nov 5;10(11):e0133702. PLoS One. 2015 Nov 5;10(11):e0133702.
- 5-

Anexo 1 – Pirâmide das evidências



Pirâmide da evidência. Fonte: adaptado de Chiappelli et al