

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. Pedro Guimarães Pereira

PROCESSO Nº.: 00087252920198130598

SECRETARIA: Vara Única

COMARCA: Santa Vitória

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: J. H. R..

IDADE: 30 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamentos: Rituximabe

DOENÇA(S) INFORMADA(S): L 10.0

FINALIDADE / INDICAÇÃO: controle da doença “PÊNFIGO VULGAR”

REGISTRO DO PROFISSIONAL PRESCRITOR: CRM 17.707

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2019.0001247

II – PERGUNTAS DO JUÍZO: O paciente, J. H. R., acima qualificado foi diagnosticado como sendo portador da doença "PÊNFIGO VULGAR", fazendo uso de corticoterapia e cilosporia, além de tratamentos tópicos, que não surtiram resultado. O médico receitou, então, a droga "RITUXIMABE" numa tentativa de controle efetivo desta afecção.

III- CONSIDERAÇÕES:

Conforme relatório médico DE 13/05/2019, trata-se de JHR, 30 anos, em tratamento com especialista dermatologista desde 2016 para **pênfigo vulgar**. **Em tratamento com corticoterapia e ciclosporina, além de tratamento tópico. Há alguns meses com ulcerações orais irresponsivas mesmo com 80mg/dia de prednisona 350mg/dia de ciclosporina e pulso terapia com Triancinolona. Iniciado do uso de rituximabe, na tentativa de controle efetivo desta afecção. Não há menção a uso de outras alternativas terapêuticas.**

O pênfigo vulgar (PV) é uma doença autoimune rara, grave e

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

potencialmente fatal. É consenso que o mesmo representa um grupo de doenças autoimunes, uma vez que é notada nos portadores de pênfigo a presença de anticorpos contra as ligações intercelulares epiteliais pavimentosas, sendo que esses se ligam principalmente em proteínas de superfície dos queratinócitos e são predominantemente do tipo IgG1 e IgG4; este tem demonstrado ser fortemente patogênico e aquele pode ou não estar ligado à patogênese do pênfigo. O certo é que esses anticorpos reagem contra componentes dos complexos desmossomo-tonofilamento epiteliais, nos sítios moleculares específicos de glicoproteínas de superfície da desmogleína 3 e desmogleína 1 (Dsg1 e Dsg3). Nesses locais o anticorpo destrói as proteínas, provocam a desintegração ou perda da aderência celular e produzindo assim a separação das células epiteliais conhecida como acantólise, com passagem de líquido e formação das bolhas de tamanhos variados na pele e nas mucosas, como boca, garganta, olhos, nariz e região genital. Essas bolhas acabam se rompendo rompendo após algum tempo (horas a dias, dependendo do local e do tipo de pênfigo) e deixam feridas na pele e nas mucosas, que demoram bastante para fechar, e às vezes não fecham.

O PV **geralmente acomete pacientes de ambos os sexos na idade entre 50 a 60 anos.** É relativamente comum em determinados grupos étnicos, como judeus, indivíduos do norte da Índia, povos do mediterrâneo, ou em pessoas com alguns antígenos de histocompatibilidade fenotípicos (HLA), o que leva a pensar em hereditariedade.

O sintoma principal do PV é o desenvolvimento de bolhas claras, moles e dolorosas de vários tamanhos, nas mucosas, principalmente na boca (gengiva, lado de dentro das bochechas, língua, céu-da-boca, até a garganta), mas também podem surgir dentro do nariz e na região genital e pele. Em cerca de 60% de 60% dos casos, os primeiros sinais da doença ocorrem na mucosa bucal que podem preceder as lesões de pele por períodos de até um ano. As bolhas mucosas oral, por se encontrarem em ambiente úmido e por sofrerem traumatismos constantemente, se rompem, transformando-se em erosões e

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

ulcerações superficiais, persistentes e dolorosas, de fundo hemorrágico e bordas irregulares. Em alguns casos, as ulcerações podem se apresentar cobertas por uma pseudomembrana acinzentada, distribuindo-se ao acaso na mucosa bucal, embora o palato, a mucosa labial, a face inferior da língua e a gengiva sejam envolvidos com maior frequência. As bolhas orais ou de mucosa são as primeiras a aparecerem e as últimas a desaparecerem e podem afetar continuamente toda a mucosa incluindo orofaringe, dificultando a deglutição e o ato de comer e beber. **Após alguns meses tendo bolhas e feridas somente nessas mucosas, surgem as bolhas na pele, principalmente no couro cabeludo, costas, peito e depois no corpo todo, que podem se romper, deixando feridas crostosas, dolorosas e em carne viva. A pessoa se sente indisposta no geral.** As bolhas podem se espalhar, e quando se rompem, podem ficar infeccionadas. A forma grave é tão prejudicial como uma queimadura séria. Nessa forma a pele danificada exsuda grandes quantidades de líquido e pode ficar infectada devido à ação de diversos tipos de bactérias. **A gravidade da doença refere-se ao seu curso progressivo, que é frequentemente, acompanhado por um alto estado catabólico com essa perda de fluidos corporais e proteínas, e infecções bacterianas e virais secundárias que podem levar à septicemia.**

Como já mencionado acima, o PV é uma doença pouco frequentes, e por isso, isso, os dermatologistas são os médicos mais bem equipados para diagnosticá-las e tratá-las. Assim o dermatologista, ao atender esse paciente deve perguntar como, quando as lesões apareceram e examinar tanto a pele como as mucosas da boca e região genital. **Para se confirmar o diagnóstico, é necessário fazer uma biopsia de pele. Em alguns casos, pode ser necessário fazer exame de imunofluorescência indireta,** para confirmar o diagnóstico. Seu diagnóstico diferencial inclui reações alérgicas a drogas, úlceras traumáticas, sialometaplasia necrotizante, líquen plano erosivo, eritema multiforme, estomatite aftosa, síndrome de Behcet, herpes simples, penfigóide bolhoso e o benigno das mucosas e líquen plano bolhoso.

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

O PV é caracterizado pela diversidade que faz com que cada paciente seja um desafio único, já que os pacientes podem apresentar lesões apenas nas membranas mucosas e ter envolvimento mucocutâneo, cutâneo ou extensivo limitado. **Não há cura para doença mas sim, controle clínico, podendo ocorrer recaídas no futuro. Muitas vezes, a doença já quase controlada, apresenta recaídas e a dose dos medicamentos precisa ser aumentada novamente.** Lesões na boca são lentas para curar e podem fazer com que com que a escovação dos dentes se torne dolorosa, facilitando doenças da gengiva e gengiva e perda dentária. Um dentista pode oferecer tratamentos a fim de manter os dentes e as gengivas saudáveis. Utilizar escovas dentais macias, evitar evitar alimentos condimentados, duros e ácidos também ajuda, uma vez que esses alimentos podem irritar ou provocar a formação de bolhas. **É importante seguir seguir todas as orientações do médico dermatologista para o sucesso do tratamento.** Comorbidades como diabetes mellitus, hipertensão, neoplasias prévias ou existentes, infecções crônicas e complicações associadas podem limitar as opções de tratamento disponíveis. Além disso, tratar pacientes durante o início da doença é bem diferente do que tratar pacientes com doença recalcitrante ou pacientes após múltiplas remissões, com comprometimento da qualidade de vida relacionada à saúde e adesão ao tratamento. A diversidade na população de pacientes, juntamente com a raridade da doença, é a principal razão para o número limitado de estudos comparativos no tratamento do PV. **Há muitas intervenções terapêuticas em uso que não foram avaliadas em ensaios clínicos randomizados bem planejados (ECRs) e existe uma falta de padronização nos já efetuados.** Foi feito um esforço para introduzir definições e pontos finais comuns no tratamento da PV pelo Fórum Europeu de Dermatologia (EDF) e um recente consenso internacional, conjuntamente com a British Association of Dermatologists (BAD) proposto, porém ainda há controversas. **O objetivo do tratamento na PV é induzir e manter a remissão**, o que clinicamente corresponde à cessação da nova formação de vesículas, à cicatrização de antigas erosões chamada fase de

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

consolidação e à conclusão do tratamento que se reduz a doses de manutenção, **permitindo minimizar o comprometimento funcional associado, alcançar uma remissão tão rápida quanto possível, com poucos surtos e morbidade mínima associada aos agentes de tratamento.** Assim, o verdadeiro desafio é evitar as recaídas a longo prazo e evitar os eventos adversos associados ao uso prolongado de esteroides e imunossuppressores. Tal intenção requer monitoramento clínico rigoroso da eficácia e segurança do tratamento. O **envolvimento de locais críticos, como superfícies mucosas ou olhos, pode exigir uma terapia mais agressiva.**

A terapia farmacológica para o PV tem como intuito reduzir a resposta inflamatória e a produção de autoanticorpos. Os corticóides sistêmicos têm sido utilizados como pedra angular do tratamento PV. As diretrizes do FED e da BAD definem os mesmos como tratamento de primeira linha do PV, recomendando o tratamento inicial com até 2mg/kg/dia prednisolona, para controle da doença. **Os corticosteroides sistêmicos podem ser combinados com um agente imunossupressor, particularmente quando se espera complicações decorrentes do uso prolongado.** Embora muito eficaz, a administração prolongada de corticosteróides é caracterizada por efeitos adversos substanciais, devido ao curso prolongado e às doses elevadas necessárias para induzir a remissão. **Terapias adjuvantes poupadoras de corticosteróides têm sido empregadas no tratamento da PV, com o objetivo de reduzir a dose cumulativa necessária de corticosteróides.** Encontrar o agente poupador de esteroides mais eficaz formou grande parte do foco de pesquisas recentes; no entanto, as evidências são inconclusivas. **Especificamente, agentes imunossuppressores, como azatioprina (AZA) e micofenolato mofetil (MMF), são amplamente utilizados em PV, como primeira linha de medicamentos poupadores de esteroides.** Mais recentemente, altas doses de imunoglobulinas intravenosas, imunoadsorção e rituximabe foram estabelecidas como opções terapêuticas adicionais bem-sucedidas. De acordo com as diretrizes do

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

FED, a combinação de prednisolona e com AZA ou MMF é considerada como tratamento de segunda linha, enquanto a combinação de prednisona com rituximabe, imunoglobulina intravenosa (IVIg), imunoadsorção, ciclofosfamida, dapsona ou metotrexato é considerado como tratamento de terceira linha em PV. As diretrizes do BAD defendem o uso de AZA, MMF e rituximabe como terapias adjuvantes de primeira linha. Se um desses agentes não conseguir manter a remissão, recomenda-se mudar para um agente adjuvante de primeira linha alternativo como uma terapia de segunda linha. Estudos demonstraram que a ciclofosfamida, dapsona e metotrexate têm pouco benefícios na terapia. O tratamento com IGIV pode ser usado em doença refratária ou em caso de contraindicação a adjuvantes imunossupressores.

O rituximabe, – Mabthrea fabricante Roche@ é um anticorpo monoclonal humanizado anti-CD20, que se liga especificamente ao antígeno transmembrana CD20, que se expressa desde os linfócitos pré-B até os linfócitos B maduros, mas não em células progenitoras, células pró-B, plasmócitos ou em outros tecidos. Assim apresenta potencial para reduzir os autoanticorpos de desmogleína e depletar seletivamente as células B. Está aprovado pela ANVISA para tratamento de Linfoma não Hodgkin. Artrite Reumatoide, Leucemia Linfóide Crônica, Granulomatose com poliangiite (Granulomatose de Wegener) e poliangiite microscópica (PAM), não existindo citação em sua bula de sua indicação na PV. No Sistema Único de Saúde (SUS) esta droga é disponibilizada por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) de acordo com o PCDT para Artrite Reumatoide regulamentado por meio da Portaria N° 996, de 30 de setembro de 2015. Também possui seu uso regulamentado no tratamento quimioterápico de linfoma difuso de grandes células b – 1ª linha, conforme Portaria SAS N° 420, de 25/08/2010, a ser utilizado em hospitais habilitados em oncologia no SUS. Seu uso no PV está indicado em pacientes que permanecem dependentes de mais de 10 mg de prednisolona associada a

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

um adjuvante imunossupressor de acordo com o EDF. Esquema de administração na literatura é ou 1000 mg IV a cada 2 semanas ou 375 mg / m² todas as semanas. A mesma dosagem pode ser administrada novamente **em caso de recidiva clínica. Uma meta-análise sobre o tratamento com rituximabe na forma grave mostrou remissão em aproximadamente 95% do total de pacientes.** A infusão profilática após a remissão completa parece não proporcionar nenhum benefício adicional. A incidência de infecções graves foi de 3,9% usando o protocolo semanal, mas de 15,21% no protocolo quinzenal. No entanto, a incidência de infecções fatais imprevistas, como a leucoencefalopatia multifocal progressiva, não pode ser estimada devido à raridade da doença. Antibióticos e profilaxia concomitante a longo prazo para o vírus da herpes têm mostrado reduzir drasticamente a taxa de infecções. **O rituximabe não elimina a necessidade de esteróides ou agentes imunossupressores, e a maioria dos pacientes em estudos publicados usou essa terapia juntamente com o rituximabe.** Antes do início do tratamento, **os médicos devem ter um objetivo específico e um ponto final. Eles também devem estar cientes de seus possíveis efeitos colaterais e falta de informação sobre seus efeitos a longo prazo. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados durante e após a terapia.**

Antes do advento dos corticosteróides sistêmicos, o prognóstico do PV era quase fatal nos 2 anos seguintes à apresentação inicial. Sem tratamento, o PV é frequentemente fatal, em geral no prazo de 5 anos. Com o tratamento adequado, a taxa de mortalidade de 1 ano de PV foi drasticamente reduzida, mas ainda permanece em aproximadamente 5% a 15%, com a maioria dos óbitos ocorrendo devido a efeitos secundários de agentes imunossupressores, e não como resultado da própria doença ou sequela da doença. A rápida redução dos esteróides, uma vez que o controle da doença foi alcançado, e a introdução de novos imunossupressores com menos eventos adversos de longo prazo diminuíram a morbidade e a mortalidade de pacientes com PV nas últimas décadas. **No entanto, ainda**

7/10

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

existem necessidades não atendidas na terapia com PV. Embora a literatura médica ressalte a importância crucial da redução do tratamento imunossupressor, há poucas diretrizes sobre a duração da terapia de manutenção ou os pré-requisitos para a descontinuação. **O desafio é minimizar a hospitalização e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.**

No Sistema Único de Saúde (**SUS**) **não há** Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (**PCDT**) de **Pênfigo Vulgar**, entretanto o rituximabe está disponível por meio do **CEAF para várias condições e inscritos** na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (**RENAME**).

Conclusão: o caso em tela trata-se de paciente de **30 anos com PV, tratado por dermatologista, com corticoterapia e ciclosporina, além de pulsoterapia, mantendo úlceras orais irresponsivas. Iniciado rituximabe na tentativa de se controlar a doença. Sem outras informações.**

O **PV é uma doença autoimune rara, grave e potencialmente fatal, que acomete pacientes** de ambos os sexos na **idade entre 50 a 60 anos.**

O sintoma principal é o desenvolvimento de **bolhas claras, dolorosas e moles de vários tamanhos, nas mucosas**, principalmente na **boca e pele.** É caracterizado pela diversidade que faz com que cada paciente seja um desafio.

Não há cura para doença mas sim, **controle clínico, podendo ocorrer recaídas no futuro.** Muitas vezes, a **doença já quase controlada, apresenta recaídas e a dose dos medicamentos precisa ser aumentada novamente.** Lesões na boca são lentas para curar. **O objetivo do tratamento na PV é induzir e manter a remissão**, o que clinicamente corresponde à cessação da nova formação de vesículas, à cicatrização de antigas erosões chamada fase de consolidação e à conclusão do tratamento com redução das doses de manutenção, permitindo **minimizar o comprometimento funcional associado, alcançar uma remissão tão rápida quanto possível, com poucos surtos e morbidade mínima associada aos agentes de tratamento.** Assim, o verdadeiro desafio é evitar as recaídas a longo prazo e evitar os eventos adversos com o uso prolongado de esteroides e imunossupressores. Tal

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

intenção requer monitoramento clínico rigoroso da eficácia e segurança do tratamento. O **envolvimento de locais críticos**, como superfícies **mucosas ou olhos**, pode exigir uma terapia mais agressiva. A terapia farmacológica para o PV tem como intuito reduzir a resposta inflamatória e a produção de autoanticorpos. Os corticóides sistêmicos têm sido utilizados como **pedra angular do tratamento PV**. As diretrizes do FED e da BAD definem os mesmos como tratamento de primeira linha do PV. **Terapias adjuvantes poupadoras de corticosteróides têm sido empregadas no tratamento da PV, com o objetivo de reduzir a dose cumulativa necessária de corticosteróides, com AZA MMF e rituximabe, como opções terapêuticas adicionais bem-sucedidas.** De acordo com as diretrizes do FED, a combinação de prednisolona com rituximabe é considerado como tratamento de terceira linha em PV. As diretrizes do BAD defendem o uso de AZA, MMF e rituximabe como **terapias adjuvantes de primeira linha**. Se um desses agentes não conseguir manter a remissão, recomenda-se mudar para um agente adjuvante de primeira linha alternativo como uma terapia de segunda linha.

No **SUS não há PCDT de Pênfigo Vulgar, entretanto o rituximabe está disponível por meio do CEAF para várias condições e inscritos** na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (**RENAME**).

IV – REFERÊNCIAS:

1. Ministério da Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais RENAME. Brasília, 2018. 219 p. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/dezembro/17/170407M2018final.pdf>.
- 2- Souza SR, Azulay-Abulafia L, Nascimento LV. Validação do índice de comprometimento cutaneomucoso do pênfigo vulgar para a avaliação clínica de pacientes com pênfigo vulgar. **An Bras Dermatol.** 2011;86(2):284-91.

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

Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abd/v86n2/v86n 2a12.pdf>.

3. Carli JP, Souza PHC, Westphalen FH, Rozza RE, Silva SO, Linden MSS, Trentin MS, Moraes NP. Pênfigo e suas variações. **Odonto** 2011; 19 (38): 15-29.

Disponível em: <file:///E:/CEMED/Nova%20pasta/NT%201247%20Penfigo%20Vulgar%20Rituximabe/2449-6065-1-PB.pdf>

4- Fernandes NC, Perz M. Treatment of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: experience with 71 patients over a 20 year period Rev Inst Med Trop S Paulo. 2001;43(1): 33-6. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rimtsp/v43n1/a07v43n1.pdf>.

5. Kridin K. Emerging treatment options for the management of pemphigus vulgaris. **Therapeutics and Clinical Risk Management**. 2018:14 757–78.

Disponível em: <https://www.dovepress.com/emerging-treatment-options-for-the-management-of-pemphigus-vulgaris-peer-reviewed-fulltext-article-TRTCRM>.

6. Gregoriou S, Efthymiou O, Stefanaki C, Rigopoulos D. Management of pemphigus vulgaris: challenges and solutions. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**. 2015:8 521–527 Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4622091/pdf/ccid-8-521.pdf>

V – DATA:

04/07/2019

NATJUS - TJMG