



## **NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO AO JUDICIÁRIO – NATJUS**

### **NOTA TÉCNICA**

#### **IMUNOGLOBULINA HUMANA / NEUROPATIA MOTORA**

#### **MULTIFOCAL**

**PROCESSO:** 0708084-25.2020.8.07.0018

**Vara/ Serventia:** 5ª Vara da Fazenda Pública e Saúde Pública do DF

#### **1. PACIENTE:**

**1.1. Nome:** R.S.C

**1.2. Data de nascimento:** 23/06/1943 - 77 anos

**1.3. Sexo :** feminino

**1.4. Diagnóstico:** Neuropatia Motora Multifocal

**1.5. Meios confirmatórios do diagnóstico já realizados:**

Não foram anexados aos autos. Segundo relatório médico, ENMG de membros inferiores que evidenciou sinais de acometimento mielínico. Também cita a presença de anticorpo anti-GM1 IgM fortemente positivo no valor de 1,89 e IgG inconclusivo no valor de 0,37.

#### **1.6. Resumo da história clínica:**

Segundo relatório médico fornecido pela médica Dra. Denise da Silva Freitas (CRM/DF 21187) da rede Sarah de hospitais, trata-se de paciente de 77 anos de idade, previamente hipertensa, evoluindo há pouco mais de um ano com um quadro de tetraparesia de predomínio distal e início assimétrico. Os sintomas se iniciaram à esquerda, com fraqueza para extensão e dorsiflexão do pé deste lado. Houve acometimento posterior contra-lateralmente. Ela queixou-se também de sensação de queimação nos pés e nas pernas. Pouco tempo depois, foi percebida uma fraqueza na mão esquerda e atualmente já há acometimento contralateral. A suspeita diagnóstica após realização de eletroneuromiografia foi de uma Neuropatia Motora Multifocal. Realizou exames para rastreamento de neoplasias, com TC tórax e abdome, que não mostraram sinais de câncer. Ressonância de plexo braquial sem sinais de espessamento de raiz nervosa. Avaliação do líquor com ausência de bandas oligoclonais. Solicitado imunoglobulina humana na dose de 2 gramas/quilo por 05 dias para

início de tratamento da doença, com proposta de realizar, inicialmente, 3 ciclos mensais, com redução posterior para 1 grama/quilo em 02 dias, a depender da resposta. Após alcançar melhora clínica com estabilidade dos sintomas neurológicos, será feita dose de manutenção de 0,4 grama/quilo em dose única por tempo a ser definido.

## **2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA**

**2.1. Tipo da Tecnologia:** medicamento

**2.2. Princípio Ativo:** Imunoglobulina humana

**2.3. Via de administração:** venosa

**2.4. Posologia:** 2 gramas/quilo por 05 dias para início de tratamento da doença, com proposta de realizarmos, inicialmente, 3 ciclos mensais, com redução posterior para 1 grama/quilo em 02 dias, a depender da resposta

**2.5. Registro na ANVISA?** SIM

**2.6. Situação do registro:** Ativo

**2.7. Indicação em conformidade com a aprovada no registro?**

Sim

**2.8. Oncológico? Não**

**2.9. Previsto em PCDT do Ministério da Saúde para a situação clínica do demandante?**

O SUS não disponibiliza no momento de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para a enfermidade em questão.

**2.10. O medicamento, procedimento ou produto está disponível no SUS?** SIM – consta na relação de medicamentos disponibilizados pela SES DF (REME DF) nas farmácias de uso especializado e para uso hospitalar, para as seguintes doenças: Imunodeficiência Primária com predominância de defeitos de anticorpos, Púrpura Trombocitopênica Idiopática, Imunossupressão no Transplante Renal, Síndrome de Guillain-Barré, Dermatomiosite e Polimiosite, Imunodeficiência Primária, Aplasia Pura Adquirida Crônica da Série Vermelha, Anemia Hemolítica Autoimune, Doença pelo HIV resultando em outras doenças e Miastenia Gravis.

**2.11. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:**

Não há outras opções de 1ª linha no SUS.

As opções como ciclosporina, ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato são reservadas para os casos de falha à imunoglobulina humana, porém também não são liberadas para a patologia em tela.

**2.12. Em caso de medicamento, descrever se existe genérico ou similar: Não**

**2.13. Custo da tecnologia (DF - ICMS17%):**

DENOMINAÇÃO GENÉRICA	Laboratório	Marca comercial	Apresentação	Preço de fábrica	PMC*
IMUNOGLOBULINA HUMANA	OCTAPHARMA BRASIL	OCTAGAM	100 MG/M L X 20 ML	R\$ 647,16	R\$ --
IMUNOGLOBULINA HUMANA	BLAU	IMUNOGLOBULIN	50 MG/M L X 20 ML	R\$ 315,63	R\$ --

IMUNOGLO	Kedrion	Igvena	50	R\$	R\$ --
BULINA	Brasil		MG/M	1.024,	
HUMANA	Distribuidora		L X	25	
	de		100		
	Hospitalares		ML		

\*PMC: Preço Máximo ao Consumidor

**2.14. Fonte de custo da tecnologia:** CMED atualizada em 16/03/2021

### **3. EVIDÊNCIAS SOBRE A EFICÁCIA E SEGURANÇA DA TECNOLOGIA:**

A neuropatia motora multifocal (NMM) é uma neuropatia inflamatória rara, autoimune, que cursa com fraqueza muscular progressiva, assimétrica e distal, sem comprometimento sensitivo. Esse sintoma universal nos pacientes com NMM tende a evoluir de forma lenta e progressiva e causa incapacidade gradual na maioria dos pacientes. Ela é de predomínio distal em 87% e de predomínio nos membros superiores em 79% dos casos.

O início da doença geralmente ocorre entre as idades de 20 a 50 anos. Sinais de acometimento do neurônio motor inferior frequentemente estão presentes levando a fraqueza do braço e mão sem perda sensitiva. Geralmente começa distalmente levando a queda do pulso. Alguns pacientes apresentam câibras e fasciculações. A atrofia muscular acontece ao longo da progressão da doença mais tardiamente. O envolvimento neuronal é tipicamente irregular, podendo afetar alguns nervos gravemente e outros não. Os reflexos tendinosos profundos são variavelmente afetados, podendo estar diminuídos ou normais.

A causa é incerta, porém, acredita-se que é uma doença imunomediada devido a presença de anticorpos circulantes no sangue contra o monoassialogangliosídeo (GM1) e de infiltrado linfocitário perivascular em biópsias de nervos em alguns pacientes. Títulos elevados de GM1 estão presentes em 30 a 80 por cento dos pacientes.

A ausência de tratamento específico pode levar a fraqueza muscular permanente e incapacitante.

Além dos dados clínicos, exames complementares são necessários ao diagnóstico. A eletroneuromiografia (ENMG) tem um papel fundamental no diagnóstico, pois permite definir o aspecto

fisiopatológico, o padrão anatômico e o tipo de fibra envolvida, assim como descartar outros diagnósticos. O principal achado eletrofisiológico na NMM é o bloqueio de condução nervosa motora na ausência de anormalidades sensitivas.

O tratamento de escolha para a NMM é uso de Imunoglobulina Humana via endovenosa (IVIg). Diferentemente de outras doenças inflamatórias crônicas, geralmente não responde a corticóides e plasmaférese (depuração extra-corpórea de sangue), e tais terapias podem estar associadas a piora do quadro clínico. A dose utilizada é discutível. Um esquema proposto é o mesmo utilizado nas polineuropatias desmielinizantes, utilizando a dose de 2g/kg dividido em dois a cinco dias, seguido de dose de manutenção de 1g/kg administrada em um dia a cada 2 a 4 semanas ou 2g/kg a cada um a dois meses.

Segundo os guidelines da *American Academy of Neurology* e da *European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society*, preconiza-se o tratamento com IGIV na dose de 0,4 g/kg por dia em cinco dias consecutivos. A manutenção com infusões a cada duas a seis semanas com IGIV são necessárias para o tratamento.

O benefício da imunoglobulina foi demonstrado em vários pequenos ensaios clínicos randomizados.



Em um ensaio controlado randomizado fase II (RCT), 19 pacientes com neuropatia motora multifocal (MMN) foram randomizados para receber IVIg 0,5 g / kg / dia por 5 dias ou placebo mensalmente por 3 meses consecutivos. No quarto mês, sete dos 9 pacientes que receberam IVIg responderam ao tratamento em comparação com 2 de 9 que receberam placebo (p 0,03). A análise do subgrupo indicou uma taxa de resposta mais alta em pacientes que tinham sido tratados com IVIg no passado vs aqueles que nunca receberam IVIg antes do estudo (8 de 9 pacientes com tratamento IVIg anterior responderam vs 5 de 9 sem; houve um abandono do grupo não tratado anteriormente).

Outro estudo fase II incluiu 16 pacientes para receber IVIg 0,4 g / kg por 5 dias ou placebo. Os pacientes foram avaliados em 28 dias usando um modelo modificado de escala de deficiência neurológica (NDS; pontuação soma de 26 músculos, cada um classificado de 0-4); o resultado primário a medir era força de preensão, mudança na condução bloqueio e avaliação subjetiva como medidas secundárias. Todos os pacientes completaram o estudo; 13/16 tiveram eventos adversos moderados. As pontuações de NDS melhoraram 6,7+/- 3,3 nos pacientes tratados com IVIg e

piorou 2,1+/- 3,0 nos pacientes com placebo (p 0,038). Todas os resultados das medidas secundárias melhoraram no grupo IVIg.

Outras terapias apresentam graus variados de resposta e efeitos adversos, como a ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato, rituximabe, micofenolato e ciclosporina. A administração dessas terapias deve ser reservada a casos específicos, com falha à imunoglobulina humana.

Não há, até o momento, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da doença acometida pela paciente.

**4. BENEFÍCIO/EFEITO/RESULTADO ESPERADO DA TECNOLOGIA:**

Melhora da força muscular.

**5. RECOMENDAÇÕES DA CONITEC PARA A SITUAÇÃO CLÍNICA DO DEMANDANTE:**

Não foi avaliado pela CONITEC para o uso em questão até o presente momento.

## **6. CONCLUSÕES**

### **6.1. Conclusão justificada:**

**Considerando** o quadro clínico informado pelo médico assistente, tratando-se de um paciente do sexo feminino, 77 anos de idade, com diagnóstico de neuropatia motora multifocal (NMM) baseado em critérios clínicos, dosagem de anticorpos GM1 e eletroneuromiografia que evidenciou alterações compatíveis com a neuropatia motora multifocal;

**Considerando** que a NMM é uma neuropatia inflamatória rara, autoimune, que cursa com fraqueza muscular progressiva, assimétrica e distal, sem comprometimento sensitivo;

**Considerando** que a terapia farmacológica de 1ª linha para o tratamento da NMM é a imunoglobulina humana;

**Considerando** que a conduta terapêutica do médico assistente está em conformidade com a literatura nacional e internacional;

**Considerando** que não há, até o momento, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da doença acometida pela parte autora;

**Considerando** que dentre as outras opções disponíveis no SUS e que são utilizadas para o tratamento da requerente, tais como

ciclosporina, ciclofosfamida, azatioprina e metotrexato, são de resposta clínica menos previsível e reservadas para os casos de falha à imunoglobulina humana;

Este NATJUS manifesta-se como **FAVORÁVEL** à demanda apresentada.

### **7. Há evidências científicas?**

SIM

**8. Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM:**

NÃO

### **9. Referências bibliográficas:**

1. Azulay, J.P. et al. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with motor neuron syndromes associated with anti-GM1 antibodies: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*, 1994.

2. Charles, N. et al. Intravenous immunoglobulin treatment in multifocal motor neuropathy. *Lancet*, 1992.

3. European Federation of Neurological Societies /Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy.

Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – first revision. Journal Peripher Nerv Syst, 2010.

4. Aspectos clínico-neurológicos da neuropatia motora multifocal. Dissertação de mestrado em Neurologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, 2016.

**10. NATJUS responsável: NATJUS/TJDFT**

BSB, 05/04/2021.