

NOTA TÉCNICA 2480IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO**SOLICITANTE:** MM. Juiz de Direito Dra. Danielle Nunes Pozzer**PROCESSO Nº.:**50066604520218130035**CÂMARA/VARA:**1a Vara Criminal e da Infância e da Juventude**COMARCA:**Araguari**I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:****REQUERENTE:** JCO**IDADE:** 06 anos**PEDIDO DA AÇÃO:** Medicamento micofenolato de mofetila**DOENÇA(S) INFORMADA(S):**Encefalite Anti-NMDA**FINALIDADE / INDICAÇÃO:** Tratamento de Encefalite Anti-NMDA**REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRMMG- 69199**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2021.0002480**II – PERGUNTAS DO JUÍZO:**

1) Se o medicamento é indicado para o quadro clínico da paciente; ?

R - Sim

2) Se medicamento pode ser substituído por outro de mesma eficácia disponível na rede pública?

R- Sim. Mas o medicamento não está disponível para doença informada**III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:**

As encefalites ou encefalopatias autoimunes representam uma forma específica de autoimunidade contra o sistema nervoso central (SNC), pois diferem dos mecanismos tradicionais de neuroinflamação proveniente de distúrbios primários como a esclerose múltipla ou secundários a

neurodegeneração. Ao contrário dos casos clássicos de encefalite paraneoplásica, o prognóstico pode ser bem mais favorável após imunoterapia e, quando apropriado, excisão tumoral

O quadro clínico complexo e multiforme varia segundo a idade do paciente, a distribuição do antígeno neuronal implicado e a presença ou não de uma neoplasia subjacente. O processo patológico afeta em graus variáveis a memória, a cognição e o comportamento, os quais dependem da função normal dos receptores de neurotransmissores, canais iônicos e outras proteínas da superfície neuronal que participam da transmissão sináptica⁶.

As encefalites autoimunes (EAI) são particularmente relevantes em Pediatria porque entram no diagnóstico diferencial da encefalite viral aguda. O *California Encephalitis Project* investigou as amostras de 20 pacientes com quadro clínico sugestivo de encefalite aguda, mas sem etiologia viral identificada, e concluiu que 50% dos casos foram positivos para os anticorpos antirreceptor NMDA (anti-NMDA). Assim, o pediatra deve familiarizar-se com as EAI, pois frequentemente terá de considerar encefalite.

DEFINIÇÃO:

As EAI são um grupo de doenças inflamatórias tratáveis do SNC que acometem, além de adultos, crianças e adolescentes⁸, na grande maioria das vezes previamente saudáveis. Ocorrem com maior frequência em indivíduos imunocompetentes do que imunocomprometidos. Caracterizam-se por sintomas neuropsiquiátricos proeminentes e estão associados a anticorpos da classe IgG dirigidos contra proteínas da superfície celular, canais iônicos, ou receptores¹³. São reconhecidas como uma causa crescente de encefalite e enquadram-se no grupo mais abrangente dos *distúrbios-neuroimunes*

A encefalite anti-NMDA é o protótipo das EAI em Pediatria, pois 40% dos pacientes acometidos apresentam-se antes de 18 anos de idade. Dalmau

et al.5descreveram 12 pacientes do sexo feminino, todos associados a neoplasias, sendo que 10 eram teratoma ovariano. Três pacientes se apresentaram com perda de memória de curto prazo, seguida por sintomas psiquiátricos e alteração da consciência. As demais pacientes se apresentaram com uma síndrome psiquiátrica, o que retardou o diagnóstico. Onze pacientes tiveram crises epiléticas generalizadas ou parciais complexas. Sobrevieram outras manifestações clínicas, como distúrbios do movimento (dystonia, discinesia da face e/ou dos braços, coreoatetose, episódios semelhantes a catatonia), hipoventilação, disautonomia e distúrbio do sono. Os anticorpos são dirigidos contra a subunidade NR1 do receptor NMDA.

Deve-se suspeitar do diagnóstico de EAI quando o paciente apresenta no mínimo três das seguintes manifestações:

- crises epiléticas
- sintomas psiquiátricos ou alterações comportamentais
- regressão cognitiva ou déficit de memória
- distúrbios da fala
- disautonomia

O diagnóstico da síndrome paraneoplástica chamada encefalite do receptor do anti-n-metilicO-d-aspartato anti-NMDAR) (é baseado na história clínica e no exame, seguidos pela demonstração dos anticorpos ao NMDAR, NR1 ou (igualmente chamado o Gln1) as subunidades NR2.

Sabe-se que a sensibilidade e a especificidade as mais altas ocorrem usando técnicas combinadas para o teste do líquido cefalorraquidiano (CSF), tal como o imunohistochemistry do cérebro e o CBA usando pilhas fixas de preferência ao teste do soro.

Princípios do tratamento

Primeira linha tratamento

O tratamento da anti-NMDAR encefalite é iniciado na maior parte com modalidades de primeira linha da imunoterapia como:

- Corticosteroide
- Imunoglobulina intravenosa (IVIG) - para reduzir o nível de síntese de anti-NMDAR anticorpos endógenos e de dano neuronal mais adicional da apreensão
- Plasmapheresis ou troca do plasma - para reduzir o titer do anti-corpo

A remoção do tumor deve ser feita sempre que um tumor é identificado, e a cirurgia é praticável. Pode igualmente ser tentada em casos varredura-negativos com sintomas refractários, porque os teratomas ocultos foram encontrados estão presente depois do exame histologic de tal ovário, com melhoria de características clínicas após a cirurgia.

Segundo-Linha tratamento

Em caso da falha desta terapia de primeira linha, a segundo-linha tratamento consiste:

- Rituximab
- Cyclophosphamide

O rituximabe é um anticorpo monoclonal dirigido contra CD20, glicoproteína encontrada principalmente na superfície das células B. É um imunossupressor de amplo alcance que atua mediante a depleção das células B ingênuas e de memória. Os níveis circulantes de células B permanecem indetectáveis por 6-8 meses após um ciclo de tratamento²¹.

A ciclofosfamida é um agente alquilante que inibe a proliferação das células B e T, possui efeitos colaterais potencialmente graves e deve ser usa-

da apenas nos casos refratários ao rituximabe²¹.

Vinte a 50% dos pacientes com EAI mostram resposta inadequada à imunoterapia de segunda linha. Nesse contexto, pode-se readministrar as terapias de primeira linha, intensificar as terapias de segunda linha, por exemplo, com doses mensais de rituximabe²⁵, ou recorrer à azatioprina ou ao micofenolato de mofetil.

O tratamento de terceira linha engloba novos fármacos, como o tocilizumabe, um anticorpo monoclonal dirigido contra o receptor da interleucina 6 (IL-6), que demonstrou eficácia em casos de artrite reumatoide ou artrite idiopática juvenil²⁵. Os efeitos colaterais do tocilizumabe são significativos, como infecção, neutropenia e trombocitopenia, logo sua administração requer monitorização estreita²¹. Outro fármaco a ser considerado é o bortezomibe, um inibidor de proteassomas que efetua a depleção de plasmócitos²¹. A experiência pediátrica com tais fármacos é extremamente limitada.

Os pacientes com EAI frequentemente necessitam de internação na unidade de terapia intensiva e se beneficiam de uma equipe multidisciplinar de assistência. Devem-se prevenir complicações como tromboembolia, infecções e úlceras de decúbito. Ademais, o tratamento sintomático das crises epiléticas, disautonomia e discinesias ajuda a acelerar a recuperação¹ Observou-se em um grande estudo que envolve as instituições múltiplas que 94% dos pacientes teve a remoção do tumor ou a imunoterapia de primeira linha. A primeira linha de tratamento incluiu geralmente esteróides com IVIG, em 44%. Dentro de um mês da iniciação, havia uma melhoria significativa em 53%.

Do 47% quem não são melhorados com tratamento de primeira linha, 57% foram postos sobre a segundo-linha imunoterapia e mostrados a melhoria sobre aquelas que não eram, ou que pararam a imunoterapia. A melhoria total era aproximadamente 79% em 24 meses. O risco de tem

uma recaída era 12% neste período, mas em 67% dos pacientes tem uma recaída eram mais tolerável do que a apresentação inicial. A circunstância melhora com continuação mais cuidadosa, até aproximadamente 18 meses após o início, quando não mais aumento em estatísticas da recuperação é considerado. A mortalidade em 24 meses é aproximadamente 10%.

É notável que começar o tratamento com segundo-linha imunoterapia reduziu a frequência de tem uma recaída, e similarmente, o uso da segundo-linha imunoterapia reduziu a incidência de tem uma recaída naqueles pacientes em quem nenhum tumor estava presente. Quando ter uma recaída foi tratado com a segundo-linha drogas, havia menos tem uma recaída nos anos seguintes. Além, a ocorrência ter uma recaída deve alertar a busca para ou o tratamento para de um tumor não identificado ou não tratado, especialmente um teratoma, ou da consideração da possibilidade de retorno do tumor.

Os distúrbios psiquiátricos são controlados geralmente usando as drogas antipsicóticas, típicas e atípicas. O haloperidol, mesmo em baixas doses, é associado frequentemente com os sintomas extrapiramidais em tais pacientes, e este pode ser confundido pela síndrome maligno neuroleptic. A administração do corticosteroide pode induzir a psicose, quando o clonidine e as benzodiazepinas forem bem sucedidos em induzir o sono. Os sintomas catatônicos podem ser tratados com o lorazepam.

Micofenolato de mofetil: Grupo farmacoterapêutico: agentes imunossuppressores, código ATC: L04AA06

Mecanismo de ação: O micofenolato de mofetil é o éster 2-morfolinoetil do ácido micofenólico (AMF). O AMF é um inibidor poderoso, seletivo, não competitivo e reversível da inosina monofosfato desidrogenase inibindo por isso a via de novo da síntese do nucleótido da guanossina sem incorporação no ADN. Devido à dependência crítica dos linfócitos T e B

em relação à síntese de novo das purinas para proliferarem, enquanto outros tipos de células podem utilizar vias de recurso, o AMF tem efeitos citostáticos muito mais potentes sobre os linfócitos que sobre outras células.

No caso em tela o tratamento de primeira linha com corticosteroide imunoglobulina já foi utilizado. De acordo com a literatura está indicado a utilização micofenolato de mofetila no caso de falha do tratamento de primeira linha

III – CONCLUSÕES:

- ✓ A medicação solicitada está bem indicada para doença informada
- ✓ A medicação está disponível no SUS mas não para doença informada
- ✓ De acordo com a literatura vinte a 50% dos pacientes com EAI mostram resposta inadequada à imunoterapia de segunda linha. Nesse contexto o uso micofenolato de mofetil é uma opção terapêutica

IV – REFERÊNCIAS:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4006368/>

<https://doi.org/10.25060/residpediat>

V – DATA: 02/11/2021

NATJUS - TJMG