



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURÍDICA
NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO EM AÇÕES DE SAÚDE

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NAT- FEDERAL Nº 0136/2018

Rio de Janeiro, 23 de fevereiro de 2018.

Processo nº 0016985-45.2018.4.02.5101
ajuizado por [REDACTED]
[REDACTED]

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da 15ª Vara Federal, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **Infliximabe 100mg (Remicade®)**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com laudo médico do Hospital Federal da Lagoa (fls. 25/26) e formulário médico da Defensoria Pública da União no Rio de Janeiro (fls. 33 a 37), emitidos em 10 e 17 de janeiro de 2018, pelo médico [REDACTED] a Autora, 45 anos, 80Kg, apresenta **Arterite de Takayasu**, acompanhada desde 20/06/2016, mantendo doença ativa com uso de Metotrexato, Azatioprina e evoluindo com gravidade clínica. Há comprometimento das artérias braquiais direita e esquerda com **claudicação** dos membros superiores ao realizar suas atividades mínimas diárias, sugerindo progressão sistêmica. Foi relatado ainda que a Autora é refratária aos protocolos de tratamento instituídos até o momento mantendo doença em evolução. Há risco de mortalidade por eventos associados. Hoje há impossibilidade de redução da corticoterapia abaixo de 40mg por retorno da claudicação dos membros superiores, porém a corticoterapia crônica confere dano clínico a paciente. Se não for submetida ao tratamento indicado pode sofrer como consequência obstrução de artérias subclávias e carótidas podendo levar a amputações ou Acidente Vascular Isquêmico (AVE). Foi citada a Classificação Internacional de Doenças (CID-10): **M31.4 – Síndrome do arco aórtico [Takayasu]** e indicado para controle clínico da doença, em uso contínuo, o medicamento:

- **Infliximabe 100mg – dose de ataque:** 04 ampolas nas semanas: zero, 2 e 6 de tratamento; **dose de manutenção:** 04 ampolas de 8/8 semanas. O tratamento da doença é de tempo indefinido e seu é contínuo.

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. A Política Nacional de Medicamentos e a Política Nacional de Assistência Farmacêutica estão dispostas, respectivamente, na Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017 e na Resolução nº 338/CNS/MS, de 6 de maio de 2004.
2. A Portaria de Consolidação nº 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, alterada pela Portaria GM nº 3992, de 28 de dezembro de 2017, dispõe, também, sobre as normas para o financiamento da assistência farmacêutica, promovendo a sua organização em três componentes: Básico, Estratégico e Especializado.



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURÍDICA
NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO EM AÇÕES DE SAÚDE

3. A Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, considera, inclusive, as normas de financiamento e de execução dos Componentes Básico e Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do SUS.
4. A Deliberação CIB-RJ nº 1.589, de 09 de fevereiro de 2012 relaciona os medicamentos disponíveis no âmbito do Estado do Rio de Janeiro e/ou Municípios definindo a Relação Estadual dos Medicamentos Essenciais (REME-RJ).
5. A Deliberação CIB-RJ nº 2.661, de 26 de dezembro de 2013 dispõe sobre as normas de financiamento e de execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) no âmbito do SUS no Estado do Rio de Janeiro e, em seu artigo 3º, estabelece o Elenco Mínimo Obrigatório de Medicamentos Essenciais do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no Estado do Rio de Janeiro.
6. A Resolução SMS nº 2177 de 19 de agosto de 2013, definiu o seu elenco de medicamentos da rede municipal de saúde, incluindo aqueles destinados aos programas de saúde oficiais (HIV/AIDS, Tuberculose, Saúde Mental, etc), vacinas, saneantes e correlatos, a saber, Relação Municipal de Medicamentos Essenciais no âmbito do Município do Rio de Janeiro (REMUME-RIO), em consonância com as legislações supramencionadas.

DA PATOLOGIA

1. A **Arterite de Takayasu (AT)** é uma doença inflamatória crônica, que acomete principalmente mulheres em fase reprodutiva, de causa desconhecida, que envolve artérias de grande e de médio calibres, incluindo a aorta e seus principais ramos, além de artérias pulmonares e coronárias. Na AT ocorre inflamação granulomatosa transmural que pode causar estenose, oclusão, dilatação e/ou formação de aneurismas nas artérias envolvidas. É uma doença rara que acomete principalmente mulheres em fase reprodutiva¹. O diagnóstico precoce requer alto índice de suspeita clínica, pois os sintomas iniciais são inespecíficos e podem se manifestar apenas pela presença de fadiga, mal-estar, dores articulares e febre. Após essa fase, há manifestações do acometimento vascular representadas pela redução no pulso de uma ou mais artérias, diferença de níveis pressóricos nos membros superiores, sopros cervicais, supraclaviculares, axilares ou abdominais, além de claudicação de membros e isquemia periférica².
2. Dado à raridade da AT, seu tratamento tem sido baseado em experiências clínicas retrospectivas e em série de casos, pois não há ensaios clínicos controlados e randômicos avaliando a terapêutica nesta entidade clínica. Após a introdução da terapia biológica, novas perspectivas têm surgido para os pacientes com AT refratários aos esquemas terapêuticos tradicionais. Micofenolato de mofetila, leflunomida, **infiximabe** e etanercepte encontram-se entre as novas promessas para tratamento da AT. Os pacientes estudados nas séries de casos que avaliaram o uso desses novos medicamentos apresentavam em geral uma doença refratária, a despeito do tratamento com corticosteroides e diferentes imunossupressores¹. Tratamento cirúrgico e/ou endovascular também são procedimentos realizados (pontes, angioplastias com ou sem utilização de *stents* ou endopróteses)².
3. A Claudicação Intermitente (CI), ou simplesmente, **claudicação**, é definida como dor nas pernas desencadeada pelo exercício e aliviada com repouso. A CI pode ser descrita pelo paciente como fadiga, desconforto, câimbra, paralisia, aperto ou dor em um

¹SOUZA, A.W.S. *et al.* Tratamento da Arterite de Takayasu. Revista Brasileira de Reumatologia, v(46), supl.1, p:2-7,2006. Disponível em < <http://www.scielo.br/pdf/rbr/v46s1/a02v46s1.pdf>>. Acesso em: 22 fev. 2018.

²BORELLI, F. A. O, *et al.* Arterite de Takayasu – Conhecer para diagnosticar. Revista Brasileira de Hipertensão. Disponível em <<http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/16-4/16-arterite.pdf>>. Acesso em: 22 fev. 2018.



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURÍDICA
NÚCLEO DE ACESSORIA TÉCNICA EM AÇÕES DE SAÚDE

grupo muscular específico dos MMII (que, geralmente, inclui a panturrilha) durante o esforço e que são aliviados pelo repouso subsequente. A CI resulta da estenose do leito arterial dos MMII, provocada pela aterosclerose. De forma semelhante ao que ocorre no território coronariano, em situação de repouso, indivíduos com CI possuem adequado fluxo de sangue para os MMII, por isso, não apresentam o sintoma. Entretanto, esse fluxo torna-se inadequado para suprir as necessidades metabólicas durante o exercício (ou esforço), diante de demanda muscular local aumentada. Como a CI é uma manifestação da aterosclerose sistêmica, os fatores de risco associados são semelhantes àqueles apresentados em outras doenças ateroscleróticas, tais como idade, sexo masculino, tabagismo, sedentarismo, obesidade e diabetes^{3,4}.

DO PLEITO

1. O **Infliximabe** (Remicade[®]) é um anticorpo monoclonal. Liga-se fortemente ao Fator de Necrose Tumoral alfa ou TNF α , que está envolvido com a inflamação e inibe a sua atividade funcional. Este medicamento é indicado para tratamento de artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriásica, psoríase em placa, doença de Crohn, doença de Crohn fistulizante e colite ou retocolite ulcerativa⁵.

III – CONCLUSÃO

1. Inicialmente, destaca-se que considerando a doença da Autora, verificou-se que, até o momento não se encontra disponível Protocolo Clínico do Ministério da Saúde para o tratamento da Arterite de Takayasu, e, portanto, não há lista oficial de medicamentos que possam ser implementados nestas circunstâncias⁶. Acrescenta-se que o medicamento **Infliximabe 100mg** (Remicade[®]) ainda não foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)⁷, para o tratamento da referida patologia.

2. Informa-se que o medicamento pleiteado **Infliximabe 100mg** (Remicade[®]) possui indicação clínica, que não consta em bula⁸, para o tratamento do quadro clínico que acomete o Autor – **Arterite de Takayasu**, conforme descrito em documentos médicos (fls. 25/26 e 33 a 37). Nesses casos, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) caracteriza o uso como "off label".

3. O **uso off-label** é, por definição, não autorizado por uma agência reguladora (no Brasil a ANVISA), ou seja, **não tem aprovação em bula para o tratamento de determinada patologia**. Porém **isso não implica que seja incorreto**. Em geral, esse tipo de prescrição é motivado por uma analogia da patologia do indivíduo com outra

³PINTO, D. M.; MANDIL, A. Claudicação Intermitente: do Tratamento Clínico ao Intervencionista. Rev. Bras. Cardiol. Invas. 2005; 13(4): 261-269. Disponível em: < <http://oldarchive.rbc.org.br/imageBank/PDF/13-04-02.pdf> >. Acesso em: 22 fev. 2018.

⁴SILVA, Rita de Cassia Gengo e; CONSOLIM-COLOMBO, Fernanda Marciano. Aspectos relevantes para identificação da claudicação intermitente. Acta paul. enferm., São Paulo, v. 24, n. 3, p. 426-429, 2011. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-21002011000300019 >. Acesso em: 22 fev. 2018.

⁵Bula do medicamento Infliximabe (Remicade[®]) por Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=1105252018&pIdAnexo=10456910>. Acesso em: 22 fev. 2018.

⁶BRASIL. Ministério da Saúde. Portal da Saúde – Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/840-sctie-raiz/daf-raiz/cgceaf-raiz/cgceaf/13-cgceaf/11646-pcdt>>. Acesso em: 22 fev. 2018.

⁷Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao>>. Acesso em: 22 fev. 2018.



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURÍDICA
NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO EM AÇÕES DE SAÚDE

semelhante, ou por base fisiopatológica, que o médico acredite que possa vir a beneficiar o paciente. A classificação de uma indicação como *off label* pode variar temporalmente e de lugar para lugar⁸.

4. Ressalta-se que o medicamento anti-TNF α **infliximabe** foi avaliado em estudo aberto que incluiu 15 pacientes com AT. Nesse estudo, foram incluídos pacientes que responderam a doses altas de corticosteroides e que apresentaram recidiva da doença após redução da droga, pacientes que nunca atingiram remissão ou que apresentaram toxicidade inaceitável com o uso de corticosteroides. Em 13 pacientes, um ou mais dos seguintes agentes foram utilizados antes do estudo: metotrexato (13 casos), ciclofosfamida (6 casos), micofenolato mofetila (3 casos), azatioprina (3 casos), ciclosporina A (2 casos) e tacrolimo (2 casos). Nenhum desses imunossuppressores havia conseguido induzir remissão ou permitira a redução ou suspensão dos corticosteróides. Remissão sustentada foi obtida em 67% dos pacientes, ou seja, ausência de novas lesões vasculares e suspensão de corticosteroide. Essa remissão durou de 1 a 3.3 anos. Remissão parcial foi obtida em 27% dos casos, o que significa conseguir reduzir a dose do corticosteroide em 50%. Apenas um paciente não respondeu ao tratamento com anti-TNF α e apresentou novas lesões arteriais e não conseguiu reduzir a dose de corticosteroide¹.

5. Um estudo nacional observacional, retrospectivo, com base na revisão de prontuários, também com 15 pacientes, concluiu que 80% não obtiveram remissão sustentada de AT em terapia isolada com corticosteroide, tendo sido empregada terapia imunossupressora - sendo metotrexato, azatioprina e ciclofosfamida as drogas utilizadas. Intervenções cirúrgicas foram necessárias em 53,3% dos casos. Três casos (20,0%) foram refratários à terapia com corticoides e imunossuppressores e foram tratados com agentes anti-TNF, com subsequente remissão da doença. Em conclusão, observou-se que uma parcela importante dos casos de AT é refratária à terapia tradicional e os agentes anti-TNF podem representar uma opção promissora para o controle da doença nesses casos⁹.

6. Diante do exposto, embora não haja indicação em bula, o medicamento **Infliximabe 100mg** (Remicade[®]) pode ser utilizado para o tratamento da condição patológica que acomete a Autora - **Arterite de Takayasu (AT)**, podendo representar, diante de seu quadro clínico, uma opção de terapia farmacológica a seu tratamento.

7. Quanto à disponibilização pelo SUS, cumpre informar que o medicamento **Infliximabe 100mg** é disponibilizado pela Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES/RJ), através do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF).

8. Conforme o disposto no Título IV da Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, que estabelece as normas de financiamento e de execução do CEAF no âmbito do SUS, cabe esclarecer que os medicamentos do CEAF somente serão autorizados e disponibilizados para as doenças descritas na Classificação Estatística Internacional de Problemas e Doenças Relacionadas à Saúde (CID-10) autorizadas. Assim, cumpre esclarecer que o diagnóstico atribuído a Autora, **M31.4 – Síndrome do arco**

⁸ ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Uso *off label* de medicamentos. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=2863214&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=uso-off-label-de-medicamentos&inheritRedirect=true>.
Acesso em: 22 fev. 2018.

⁹ NUNES, Guilherme et al. Arterite de Takayasu: tratamento com anti-TNF em uma casuística brasileira. Rev. Bras. Reumatol. [online]. 2010, vol.50, n.3, pp. 291-298. Disponível em <<http://www.scielo.br/pdf/rbr/v50n3/v50n3a09.pdf>>. Acesso em: 22 fev. 2018.



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURÍDICA
NÚCLEO DE APOIAMENTO TÉCNICO EM AÇÕES DE SAÚDE

aórtico [Takayasu, não está contido no rol de patologias cobertas para a dispensação deste fármaco, inviabilizando portanto o recebimento do referido medicamento por vias administrativas.

É o parecer.

À 15ª Vara Federal, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

FERNANDO ANTÔNIO DE A. GASPAR
Médico
CRM-RJ 52.52996-3
ID. 3047165-6

CHEILA TOBIAS DA HORA BASTOS
Farmacêutica
CRF-RJ 14680

MARCELA MACHADO DURAO
Farmacêutica
CRF-RJ 11517
ID. 4.216.255-6

FLÁVIO AFONSO BADARÓ
Assessor-chefe
CRF-RJ 10.277
ID. 436.475-02