



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

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NAT-FEDERAL Nº 0411/2018

Rio de Janeiro, 23 de maio de 2018.

Processo nº 0065655-10.2018.4.02.5168,  
ajuizado por [REDACTED]

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas do 3º **Juizado Especial Federal** de Duque de Caxias, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **Rituximabe** (Mabthera®).

#### I – RELATÓRIO

1. De acordo com documento médico do Serviço de Nefrologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (fl. 13), emitido em 04 de abril de 2018 pelo nefrologista [REDACTED], o Autor é portador de **Glomerulonefrite Membranosa Primária**. Conforme literatura internacional, nos casos que não obtiverem resposta adequada ao tratamento clássico está indicado o uso de **Rituximabe** na dose de 1g (dois frascos), duas tomadas com intervalo de 15 dias, e reavaliação em 6 meses. Foi indicado tratamento com o medicamento Rituximabe (Mabthera®) devido a não resposta ao tratamento convencional com corticóides (prednisona) e citotóxicos (ciclofosfamida) durante seis meses. Observação clínica de décadas revelam que a não reversão da perda protéica urinária (**síndrome nefrótica**) acarreta a médio e longo prazo a perda da função renal e todas as comorbidades associadas a doença renal crônica.
2. Conforme observado em solicitação de exame do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (fl. 55), emitido em 26 de março de 2018 pela médica [REDACTED] no qual foi solicitado o exame de ultrassonografia de vias urinárias. O Autor, 57 anos, apresenta diagnóstico de **glomerulopatia membranosa**, e história de **trombose da veia renal** em maio de 2017. Em anticoagulação com Varfarina (Marevan®).

#### 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 por diversas publicações, sendo a mais recente a Portaria GM nº 740, de 27 de março de 2018, 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, cuja alteração mais recente foi estabelecida pela Portaria GM nº 702, de 21 de março de 2018, 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. No tocante ao Município de Duque de Caxias, em consonância com as legislações supramencionadas, esse definiu o seu elenco de medicamentos, a saber, Relação Municipal de Medicamentos Essenciais, REMUME - Duque de Caxias, publicada no Portal da Prefeitura de Duque de Caxias, <http://www.duquedecaxias.rj.gov.br/portal>.

#### DA PATOLOGIA

1. A **síndrome nefrótica** é caracterizada pela presença de proteinúria maciça, edema, hipoproteinemia e dislipidemia. Proteinúria maciça é definida como uma excreção urinária acima de 3,5g de proteína por 1,73 m<sup>2</sup> de superfície corporal em 24 horas ou acima de 50mg/kg de peso em 24 horas. Essa patologia acomete tanto adultos quanto crianças, sendo causada por doenças primariamente renais (síndrome nefrótica idiopática ou primária) ou por diversas outras doenças (síndrome nefrótica secundária). Em adultos, apenas 20%-25% dos casos são de síndrome nefrótica secundária (diabetes melitus, lúpus eritematoso sistêmico, amiloidose, infecções bacterianas e virais, neoplasias, medicamentos, entre outros). As doenças renais que causam síndrome nefrótica primária são glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF), **glomerulonefrite membranosa idiopática ou primária**, alterações glomerulares mínimas, glomerulonefrite membranoproliferativa e mais raramente glomerulonefrite por IgA. Nas fases iniciais da síndrome nefrótica, as principais complicações são infecções, trombose venosa ou arterial e insuficiência renal aguda<sup>1</sup>.
2. A **glomerulonefrite** é caracterizada por progressiva destruição dos rins, num período de tempo de anos ou décadas, produzindo diminuição da função renal. Em muitos casos a causa é desconhecida, mas a doença pode advir após alguns anos de glomerulonefrite aguda ou de síndrome nefrótica. Pode ser descoberta durante a investigação de uma hipertensão crônica ou pode ser a primeira manifestação de síndrome nefrótica. A falência renal pode ser sua primeira manifestação<sup>2</sup>.
3. A **glomerulonefrite membranosa** é uma causa comum de síndrome nefrótica no adulto e é uma importante causa de doença renal terminal (segunda causa mais comum nas glomerulonefrites primárias), especialmente nos idosos. Na maioria dos pacientes não se consegue identificar a entidade clínico-patológica responsável

<sup>1</sup>MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria SAS/MS nº. 1.320, de 25 de novembro de 2013. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Síndrome Nefrótica Primária em Adultos. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/03/pcdt-sindr-nefrotica-prim-adultos-livro-2013.pdf>>. Acesso em: 22 mai. 2018.

<sup>2</sup> ATALLAH, A.N. e VLAINICH, G. I. Nefropatias. Disponível em: <[http://www.centrocochranedobrasil.org.br/apl/artigos/artigo\\_450.pdf](http://www.centrocochranedobrasil.org.br/apl/artigos/artigo_450.pdf)>. Acesso em: 22 mai. 2018.



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

(glomerulonefrite membranosa idiopática ou primária), enquanto que numa minoria de pacientes a doença parece estar relacionada com agentes antigênicos ou ambientais provenientes de várias fontes (glomerulonefrite membranosa secundária). A característica clínica que a caracteriza é a proteinúria (geralmente não seletiva), associada com hematúria microscópica. Cerca de 70 a 80 % dos pacientes apresentam síndrome nefrótica como apresentação inicial da doença e a hipertensão arterial bem como algum grau de disfunção renal também está presente no início num variável número de pacientes<sup>3</sup>.

4. A **trombose da veia renal** compreende a oclusão de uma ou ambas as veias renais principais, resultando em insuficiência renal aguda ou crônica. As causas comuns são síndrome nefrótica, doenças primárias com hipercoagulabilidade, tumores renais malignos, compressão extrínseca, trauma e, raramente, doença intestinal inflamatória. Podem haver sintomas de insuficiência renal e, às vezes, náusea, vômito, dor no flanco, hematúria macroscópica, diminuição do débito urinário e manifestações sistêmicas de tromboembolia venosa<sup>4</sup>.

### DO PLEITO

1. O **Rituximabe** é um anticorpo monoclonal que se liga ao antígeno CD-20 dos linfócitos B, iniciando reações imunológicas que mediarão a lise da célula B. São possíveis os seguintes mecanismos para a lise celular: citotoxicidade dependente do complemento, citotoxicidade celular dependente de anticorpo e indução de apoptose. Está indicado para o tratamento de Linfoma não Hodgkin, Artrite Reumatóide, Leucemia Linfóide Crônica, Granulomatose com Poliangite (Granulomatose de Wegener) e Poliangite Microscópica<sup>5</sup>.

### III – CONCLUSÃO

1. Primeiramente cabe destacar que o medicamento pleiteado **Rituximabe (Mabthera®)** **possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA**, e se encontra **elencado na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME)**<sup>6</sup>

2. Informa-se que o medicamento pleiteado **Rituximabe (Mabthera®)** **não apresenta indicação em bula**<sup>5</sup> para o tratamento do quadro clínico que acomete o Autor – **Glomerulonefrite membranosa** – conforme consta em relato médico (fl. 13). Portanto, a prescrição de tal pleito para o tratamento da referida patologia caracteriza a condição clínica descrita como uso “off-label”.

3. O uso “off-label” de um medicamento significa que o mesmo ainda não foi autorizado por agência reguladora para o tratamento de determinada doença. Entretanto,

<sup>3</sup> CARVALHO, C.M.T. Glomerulonefrite membranosa idiopática. 2008. Disponível em: <<https://ubibliorum.ubi.pt/bitstream/10400.6/764/2/Glomerulonefrite%20Membranosa%20Idiop%C3%A1tica.pdf>>. Acesso em: 22 mai. 2018.

<sup>4</sup> MANUAL MSD. Versão para profissionais de saúde. Trombose da veia renal. Disponível em: <<https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/dist%C3%BArbios-genit%C3%A1rios/doen%C3%A7as-renovasculares/trombose-da-veia-renal>>. Acesso em: 22 mai. 2018.

<sup>5</sup> Bula do medicamento Rituximabe (MabThera®) por Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/fm/VisualizarBula.asp?pNuTransacao=26466752016&pldAnexo=4128025](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/fm/VisualizarBula.asp?pNuTransacao=26466752016&pldAnexo=4128025)>. Acesso em: 23 mai. 2018.

<sup>6</sup> MINISTERIO DA SAUDE - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME, Brasília – DF 2017 Disponível em: <[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf)>. Acesso em: 23 mai. 2018.



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

isso não implica que seu uso seja incorreto. Pode estar sendo estudado ou em fase de aprovação pela agência reguladora. Em geral, esse tipo de prescrição é motivada por analogia da patologia do indivíduo com outra semelhante, ou por base fisiopatológica, em que o médico acredite que possa vir a beneficiar o paciente. Entretanto, em grande parte das vezes, trata-se de uso essencialmente correto, apenas ainda não aprovado<sup>7</sup>.

4. As células B desempenham um papel central na resposta imune. Considerando que a produção patológica de anticorpos é característica de numerosas enfermidades sistêmicas que afetam o rim, o **Rituximabe** começou a ser utilizado em grande variedade de doenças, embora o mecanismo exato pelo qual ele atua não estivesse claramente definido. Este anticorpo monoclonal está sendo utilizado, entre outros transtornos, na **glomerulonefrite membranosa**, na crioglobulinemia, no lúpus eritematoso e na vasculite associadas à ANCA. O uso de Rituximabe nas enfermidades glomerulares e autoimunes em geral está aumentando; sua eficácia e segurança são variáveis segundo o tipo de doença. Os estudos publicados indicam que Rituximabe pode ser uma alternativa terapêutica<sup>8</sup>.

5. Em revisão da Biblioteca Cochrane publicada em 2014 foi relatado que regime terapêutico envolvendo combinação de agente alquilante (como ciclofosfamida) e corticosteroide apresentou benefícios em curto e longo prazo em adultos com nefropatia membranosa idiopática com síndrome nefrótica. Neste estudo foi observado que diversos ensaios não randomizados haviam demonstrado que o Rituximabe era uma nova droga imunossupressora promissora, mas os estudos à época ainda estavam em andamento<sup>9</sup>.

6. Segundo artigo de revisão publicado em 2017, em pacientes com nefropatia membranosa o uso de agentes alquilantes (como ciclofosfamida e clorambucil), isoladamente ou em combinação com esteroides, é alcançada remissão da síndrome nefrótica de forma mais eficaz do que o tratamento conservadores ou esteroides isoladamente, mas os medicamentos mencionados podem causar mielotoxicidade, infecções e câncer. Inibidores de calcineurina (como a ciclosporina) podem melhorar a proteinúria, mas são nefrotóxicos. A maioria dos pacientes tem recaída com a suspensão do tratamento, e podem se tornar dependentes deste, o que aumenta o risco de nefrotoxicidade. A descoberta de anticorpos específicos é significativa, e o anticorpo monoclonal anti-CD20 Rituximabe é seguro e alcança remissão da proteinúria em aproximadamente 2/3 dos pacientes com nefropatia membranosa. Foi concluído que a modulação de células B pelo Rituximabe e por anticorpos anti-CD20 de segunda geração vai direcionar para um novo paradigma terapêutico para pacientes com nefropatia membranosa<sup>10</sup>.

<sup>7</sup> Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. 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](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: 23 mai. 2018.

<sup>8</sup> Rituximab en el tratamiento de las enfermedades. Nefrología, v.2, n.3, 2009. Disponível em: <<http://www.revistanefrologia.com/es-publicacion-nefroplus-imprimir-articulo-rituximab-el-tratamiento-las-enfermedades-X1888970009000230>> Acesso em 22 out. 2018.

<sup>9</sup> COCHRANE LIBRARY. Cochrane Database of Systematic Reviews. Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy in adults with nephritic syndrome (Review), v. 10, 2014. Disponível em: <<http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004293.pub3/epdf/abstract>>. Acesso em: 22 mai. 2018

<sup>10</sup> RUGGENENTI, P.; FERVENZA, F. C.; REMUZZI, G. Treatment of membranous nephropathy: time for a paradigm shift. Nature Reviews Nephrology, v. 13, p. 563-579, 2017. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/nrneph.2017.92>>. Acesso em: 22 mai. 2018.



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

7. Tendo em vista o exposto, este Núcleo entende que o medicamento pleiteado **Rituximabe** (Mabthera®) pode ser utilizado para o tratamento da **glomerulonefrite membranosa**.

8. Entretanto, cumpre ressaltar que o Ministério da Saúde publicou a Portaria SAS/MS nº 1.320, de 25 de novembro de 2013 que dispõe sobre o **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Síndrome Nefrótica Primária em Adultos<sup>1</sup>**, no qual é preconizado que o tratamento da doença primária renal fundamenta-se no emprego de corticosteroide Prednisona 5mg e 20mg (comprimido), Metilprednisolona 500mg (ampola), Ciclosporina 10mg, 25mg, 50mg e 100mg (cápsulas) e (solução oral de 100mg/mL – 50mL) e Ciclofosfamida 50mg (drágea). Tal protocolo define ainda que os imunossupressores devem ser interrompidos imediatamente se o risco de desenvolvimento de complicações mórbidas, como infecções oportunistas, leucopenia grave (com citotóxicos) ou nefrotoxicidade intolerável (com ciclosporina), for maior do que o benefício presumido do tratamento. Por conseguinte, a Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES/RJ) disponibiliza, através do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), o medicamento Ciclosporina nas apresentações 25, 50 e 100mg (comprimido) e 100mg/mL (solução oral de 50mL).

9. Em consulta ao Sistema Informatizado de Gerenciamento de Medicamentos Especializados (SIGME), da Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES/RJ), verificou-se que o Autor está cadastrado para a retirada dos medicamentos **Ciclosporina 100mg** (cápsula) e Formoterol 12mcg + Budesonida 400mcg (cápsula inalante), tendo efetuado a última retirada, apenas do Formoterol 12mcg + Budesonida 400mcg (cápsula inalante), em 19 de fevereiro de 2018, no Polo RioFarmes. Até o momento não foi efetuada retirada do medicamento **Ciclosporina 100mg** (cápsula).

10. Conforme PCDT para tratamento da **Síndrome Nefrótica Primária em Adultos<sup>1</sup>**, para pacientes que apresentam **glomerulonefrite membranosa idiopática** é recomendado o tratamento com o medicamento **Ciclosporina** durante 4 a 6 meses, ao longo dos quais deverá ser avaliada a resposta ao tratamento. Nos pacientes com resposta parcial ou total deve ser mantido por pelo menos 12 a 24 meses, reduzido a uma dose mínima que controle a proteinúria. Se houver recidiva da proteinúria com a interrupção da Ciclosporina, deve-se reintroduzir o medicamento por tempo que não está definido na literatura (em geral vários anos). A exceção a essa conduta de retratamento é para situações em que a proteinúria igual ou maior que 3,5g/24horas ou o IPC igual ou acima de 3 decorrem de lesões cicatríciais (esclerose glomerular) e não por atividade da doença, o que, em alguns casos, só pode ser determinado por uma nova biópsia renal. Foi destacado ainda que o uso de imunossupressores deve ser interrompido imediatamente se o risco de desenvolvimento de complicações mórbidas, como infecções oportunistas, leucopenia grave (com citotóxicos) ou nefrotoxicidade intolerável (com ciclosporina), for maior do que o benefício presumido do tratamento<sup>1</sup>.

11. Considerando o descrito acima, cabe ressaltar que, embora o medicamento pleiteado **Rituximabe** possa ser utilizado no tratamento da **glomerulonefrite membranosa**, este Núcleo destaca que, tendo o Autor se cadastrado recentemente (em 02 de abril de 2018) no CEAF para retirada do medicamento padronizado para o tratamento de seu quadro clínico **Ciclosporina 100mg (cápsula)**, esta configura uma possibilidade de tratamento.

12. Caso atualmente o Autor não possa fazer uso do medicamento padronizado **Ciclosporina 100mg (cápsula)** para seu tratamento, e seja efetivamente necessário o medicamento pleiteado **Rituximabe**, sugere-se que o médico assistente emita novo documento médico, esclarecendo os motivos para tal necessidade.



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

13. Em caráter informativo, cumpre destacar que através de contato eletrônico (*e-mail*) com a Superintendência de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (SAFIE) da SES/RJ, em 22 de maio de 2018, foi informado que o medicamento Ciclosporina 100mg (cápsula) encontra-se, no momento, com seu estoque irregular.

14. No que tange à disponibilidade do medicamento pleiteado no SUS, cabe destacar que o **Rituximabe 500mg** é disponibilizado pela Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES/RJ), através do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), e conforme disposto no Título IV da Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, alterada pela Portaria nº 3.265, de 1º de dezembro de 2017, que constitui as normas de financiamento e de execução do CEAF no âmbito do SUS. Contudo, as doenças descritas em documentos médicos (fls. 13 e 55) – **glomerulonefrite membranosa, síndrome nefrótica e trombose da veia renal**, não estão contidas no rol de doenças autorizadas para o recebimento deste medicamento, portanto, inviabilizando que o Autor o receba por vias administrativas.

15. Adicionalmente salienta-se que o medicamento **Rituximabe 500mg** ainda não foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)<sup>11</sup>, para o tratamento do quadro clínico apresentado pelo Autor - **glomerulonefrite membranosa, síndrome nefrótica e trombose da veia renal.**

É o parecer.

Ao 3º Juizado Especial Federal de Duque de Caxias, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

JULIANA PEREIRA DE CASTRO  
Farmacêutica  
CRF-RJ 22.383

MARCELA MACHADO DURAO  
Assistente de Coordenação  
CRF-RJ 11517  
ID. 4.216.255-6

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

<sup>11</sup>Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/>>. Acesso em: 23 mai. 2018.