



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

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NAT - FEDERAL Nº 0916/2018

Rio de Janeiro, 30 de outubro de 2018.

Processo nº 5025108-44.2018.4.02.5101,
ajuizado por [REDACTED]
[REDACTED] neste ato representado
por [REDACTED]
[REDACTED]

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas do 2º **Juizado Especial Federal** do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto medicamento **Rituximabe 500mg**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com documentos médicos do Hospital Federal da Lagoa (Evento 1_ANEXO7, págs. 1 e 2) e (Evento 1_ANEXO8, págs. 1 a 3), emitidos em 24 de julho e 22 de maio de 2018, pela médica [REDACTED] (CREMERJ [REDACTED]), o Autor, 14 anos, com diagnóstico de **Síndrome de anticorpo antifosfolípideo (SAF)**, manifestando-se por **plaquetopenia e trombose venosa profunda**, com história de tratamento com Imunoglobulina Humana e corticoides. Já realizou 1º ciclo de **Rituximabe**, e após 02 anos assintomático, apresenta novamente queda de plaquetas, manifestando-se por hematomas e equimoses. Há risco de evolução para sangramentos maiores, como por exemplo hemorragia em sistema nervoso central com consequência de risco de vida para o Autor. Foi aumentada novamente a dose do corticoide, mais este não é um medicamento que se pode manter indefinidamente, necessitando de medicamento imunossupressor de base, com o Rituximabe no caso desta doença, para controle. Necessita então de novo ciclo de Rituximabe 1g, com intervalo de 15 dias entre as doses para controle da doença. Repetição do esquema terapêutico após 06 meses (total de 08 frascos de 500mL cada). Foi prescrito o medicamento:

- **Rituximabe 500mg** – aplicar 02 ampolas com intervalo de 15 dias, repetir em 06 meses (total: 08 ampolas).

2. Em formulário médico da Defensoria Pública da União no Rio de Janeiro (Evento 1_ANEXO7, págs. 3 a 7), preenchido em 31 de julho de 2018, pela médica supracitada, o Autor, 14 anos, com diagnóstico de **Síndrome de anticorpo antifosfolípideo (SAF)** desde 2014, manifestando-se por **plaquetopenia e trombose venosa profunda**. Foi solicitado o Biológico **Rituximabe** para tratamento desta doença, na dose de 1g e 15 dias após, 1g novamente e novamente deve ser repetido em 06 meses, totalizando 08 frascos de 500mg cada. Foi relatado que o Autor tem plaquetopenia mantida, manifestando-se por sangramentos na pele, pelo corpo, com risco de sangramentos ou trombos em sistema nervoso central, sendo neste caso risco de vida. O tratamento realizado há alguns anos com Imunoglobulina Humana não foi satisfatório, sendo tratado com Rituximabe em 2016, com boa resposta. No momento está dependente de corticoide enquanto aguarda a liberação do Rituximabe. Faz-se necessária a realização de exame de hemograma completo e coagulograma. Foi citada a Classificação Internacional de Doenças (CID-10): **D68.8 - Outros defeitos especificados da coagulação**.



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

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.
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 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, atualizada pela Resolução SMS nº 3733 de 14 de junho de 2018, 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 **síndrome do anticorpo antifosfolípideo (SAF)** é desordem sistêmica, auto-imune, caracterizada por trombose arterial e/ou venosa, morte fetal e abortos espontâneos recorrentes, e trombocitopenia, acompanhada de títulos elevados de anticorpos antifosfolípidos (AAF): anticoagulante lúpico e/ou anticardiolipina. A síndrome antifosfolípide pode ser primária ou secundária, esta última mais associada ao lúpus eritematoso sistêmico e menos frequentemente a infecções, fármacos e outras doenças¹. Qualquer órgão ou sistema pode ser afetado pela SAF. A síndrome manifesta-se mais comumente por trombose venosa profunda (TVP). Suas manifestações, porém, não se limitam ao leito venoso, podendo também manifestar-se através de trombose arterial (com ou sem aterosclerose subjacente), resultando, por exemplo, num acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico, ou ainda cursar com microangiopatia trombótica, tal como a observada na nefropatia da SAF². O tratamento da SAF ainda é sujeito a controvérsias, já que qualquer decisão terapêutica potencialmente irá

¹SANTAMARIA, J.R. et al. Síndrome antifosfolípide, Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 80, n. 3, p. 225-239, 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abd/v80n3/v80n3a02.pdf>>. Acesso em: 30 out. 2018.

²FUNKE, A. et al. A importância de reconhecer a síndrome antifosfolípide na medicina vascular. Jornal Vascular Brasileiro, v. 16, n. 2, p. 140-149, 2017. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jvb/v16n2/1677-5449-jvb-16-2-140.pdf>>. Acesso em: 30 out. 2018.



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

confrontar-se com o risco de uma cobertura antitrombótica insuficiente ou com o risco excessivo associado à anticoagulação e seus principais efeitos adversos³.

2. A **Trombose Venosa Profunda (TVP)** é uma entidade clínica potencialmente grave, caracterizada pela formação de trombos dentro de veias do sistema venoso profundo, mais comumente nos membros inferiores (80 a 95% dos casos). Três fatores principais estão diretamente ligados à gênese dos trombos: estase sanguínea, lesões do endotélio e estados de hipercoagulabilidade. Dentre as principais complicações da TVP, podemos citar: a insuficiência venosa crônica pela síndrome pós-flebitica, devido a lesões das válvulas venosas, conduzindo ao refluxo venoso; e a embolia pulmonar, quando o trombo fragmenta e através da circulação sanguínea atinge os pulmões, determinando alto índice de morbimortalidade, com sua maioria ocorrendo em pacientes hospitalizados, o que pode ser evitado com medidas profiláticas efetivas, incluindo a anticoagulação⁴.

3. As plaquetas são constituintes da porção celular do sangue, atuam na homeostasia primária e no processo de formação do coágulo quando há lesão em vaso sanguíneo, além de apresentarem participação em processos imunes. Em condições normais, o número de plaquetas no sangue periférico varia entre 150.000 e 350.000 por milímetro cúbico de sangue. A **trombocitopenia** ou **plaquetopenia** é um fenômeno que pode ser definido como diminuição do número de plaquetas circulantes (inferior a 150.000/mm³), podendo se expressar por tempo de sangramento prolongado⁵.

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 Microscópica⁶.

III – CONCLUSÃO

1. Informa-se que o medicamento pleiteado **Rituximabe 500mg possui indicação clínica, que não consta em bula⁶, Plaquetopenia secundária à Síndrome do Anticorpo Antifosfolípideo (SAF)**, quadro clínico apresentado pelo Autor, conforme documentos médicos acostados ao processo (Evento 1_ANEXO7, págs. 1 a 7) e (Evento 1_ANEXO8, págs. 2/3). Nesses casos, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) caracteriza o uso como "off label".

2. O uso off-label é, por definição, não autorizado por uma agência reguladora (no caso do 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

³DANOWSKI A, *et al.* Diretrizes para o tratamento da síndrome do anticorpo antifosfolípideo. Revista Brasileira de Reumatologia, v. 53, n. 2, São Paulo, Mar./Apr., 2013. Disponível em:

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042013000200005>. Acesso em: 30 out. 2018.

⁴BARROS, M.V.L.; PEREIRA, V.S.R.; PINTO, D.M. Controvérsias do diagnóstico e tratamento da trombose venosa profunda pela ecografia vascular. Jornal Vascular Brasileiro. v. 11, n.2, p. 137-143. 2012. Disponível em:

<<http://www.scielo.br/pdf/jvb/v11n2/v11n2a11.pdf>>. Acesso em: 30 out. 2018.

⁵PAVANELLI, M. F; SPITZNER, F. L. Trombocitopenia Induzida por Heparina: Revisão da Literatura. UNOPAR Cient Ciências em Biologia e Saúde, 13(Esp), p. 325-332, 2011. Disponível em:

<<http://pgsskroton.com.br/seer/index.php/JHealthSci/article/download/1082/1037>>.

Acesso em: 30 out. 2018.

⁶Bula do medicamento Rituximabe (MabThera®) por Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Disponível em:

<http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=7418992018&pldAnexo=10702425>. Acesso em: 30 out. 2018.



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

prescrição é motivado por uma analogia da patologia do indivíduo com outra 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 lugar⁷.

3. Destaca-se que ainda não há estudos que avaliem o manejo ideal da trombocitopenia associada à síndrome de anticorpo antifosfolípide (SAF), e não existem diretrizes sobre quando utilizar e quais os tratamentos necessários. Em geral, a terapia nesses casos é indicada na presença de sangramento, ou quando o risco de hemorragia superar os riscos associados ao tratamento. Os pacientes são tratados de maneira semelhante àqueles com púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), já que existem poucos relatos sugerindo que a anticoagulação seja uma terapia eficaz para trombocitopenia associada à SAF. As opções de tratamento incluem: glicocorticóides, imunoglobulina intravenosa, imunossuppressores (Azatioprina e Ciclofosfamida) e Rituximabe⁸. Diante do exposto, informa-se que o medicamento pleiteado Rituximabe 500mg pode ser utilizado no tratamento do quadro clínico do Autor.

4. No que tange à disponibilização através do SUS, cumpre esclarecer que o medicamento Rituximabe 500mg é disponibilizado pela Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES/RJ), através do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), aos pacientes que se enquadrem nos critérios de inclusão dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas elaborados pelo Ministério da Saúde, e conforme 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. Assim, elucida-se que a dispensação do medicamento Rituximabe 500mg não está autorizada para a Síndrome de anticorpo antifosfolípide (SAF), plaquetopenia e trombose venosa profunda inviabilizando que o Autor receba o medicamento por via administrativa.

5. Esclarece-se que a síndrome de anticorpo antifosfolípide (SAF) é uma doença rara. Estima-se que a incidência da doença é de 5 casos a cada 100.000 pessoas por ano⁹.

6. Nesse sentido o Ministério da Saúde publicou a Portaria nº 199 de 30 de janeiro de 2014, que instituiu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprovando as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e instituiu incentivos financeiros de custeio. A referida política tem como objetivo reduzir a mortalidade, contribuir para a redução da morbimortalidade e das manifestações secundárias e a melhoria da qualidade de vida das pessoas, por meio de ações de promoção, prevenção, detecção precoce, tratamento oportuno, redução de incapacidade e cuidados paliativos¹⁰.

⁷ANVISA - 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_uriTitle=uso-off-label-de-medicamentos&inheritRedirect=true>. Acesso em: 30 out. 2018.

⁸TURINI, R.B.F. Síndrome antifosfolípide e trombocitopenia na infância. Revista Paulista de Pediatria, v. 30, n. 3, p. 443-449, 2012. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rpp/v30n3/21.pdf>>. Acesso em: 30 out. 2018.

⁹ NADRADE, D. C. O. et al. Update on antiphospholipid antibody syndrome. Revista da Associação Médica Brasileira, v. 63, n. 11, p. 994-999, 2017. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ramb/v63n11/0104-4230-ramb-63-11-0994.pdf>>. Acesso em: 30 out. 2018.

¹⁰BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 199 de 30 de janeiro de 2014. Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio. Disponível em: <http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html>. Acesso em: 30 out. 2018.

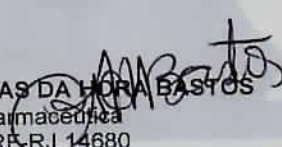



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURIDICA
NÚCLEO DE ACESSORIA TÉCNICA EM AÇÕES DE SAÚDE


7. Ainda de acordo com a referida Política, o Ministério da Saúde ficou responsável por estabelecer, através de PCDT, recomendações de cuidado para tratamento de doenças raras, levando em consideração a incorporação de tecnologias pela CONITEC, de maneira a qualificar o cuidado das pessoas com doenças raras. Na Proposta de Priorização para a elaboração de PCDT, a **síndrome de anticorpo antifosfolípide (SAF) foi contemplada**¹¹.
8. Até o momento **não se encontra disponível** Protocolo Clínico do Ministério da Saúde para o tratamento de **Síndrome de anticorpo antifosfolípico (SAF), plaquetopenia e trombose venosa profunda**, e, portanto, **não há lista oficial de medicamentos** que possam ser implementados nestas circunstâncias¹².
9. Destaca-se ainda que o medicamento pleiteado **Rituximabe 500mg** ainda **não foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC**¹³ para o tratamento de **Síndrome de anticorpo antifosfolípico (SAF), plaquetopenia e trombose venosa profunda**, quadro clínico apresentado pelo Autor.

É o parecer.

Ao 2º Juizado Especial Federal do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.


CHEILA TOBIAS DA HORA BASTOS
Farmacêutica
CRF-RJ 14680


RACHEL DE SOUSA AUGUSTO
Farmacêutica
CRF- RJ 8626
Mat.: 5516-0


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

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

¹¹ CONITEC. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Relatório de Recomendação – Priorização de Protocolos e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras. Março/2015. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Relatorio_PCDT_DoenasRaras_CP_FINAL_142_2015.pdf>. Acesso em: 30 out. 2018.

¹²BRASIL. Ministério da Saúde. Portal da Saúde – Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes#A>>. Acesso em: 30 out. 2018.

¹³Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao#R>>. Acesso em: 30 out. 2018.