



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

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NAT-FEDERAL Nº 1003/2018

Rio de Janeiro, 29 de novembro de 2018.

Processo nº 5037510-60.2018.4.02.5101,
ajuizado por [REDACTED]
[REDACTED]

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas do **10º Juizado Especial Federal** do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **Rituximabe**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com documentos do Hospital Federal dos Servidores do Estado (Evento 1_ANEXO2, págs. 13 e 14) e formulário médico da Defensoria Pública da União no Rio de Janeiro (Evento 1_ANEXO2, págs. 19 a 23), emitidos em 20 de agosto e 22 de outubro de 2018, pelos médicos [REDACTED] (CREMERJ [REDACTED] e [REDACTED] [REDACTED] (CRM-RJ [REDACTED] a Autora, 37 anos, com diagnóstico de **lúpus eritematoso sistêmico** desde dezembro/2015 e **hipertensão arterial sistêmica, com acometimento cutâneo, articular, pneumonite lúpica, 02 episódios de síndrome de ativação macrofágica e nefrite lúpica (classe III por biópsia realizada em 2016), sem resposta quanto ao tratamento com Ciclofosfamida (8 pulsos, dose cumulativa de 10860mg), com pulsoterapia de Metilprednisolona e Micofenolato de Mofetila 3g/dia. Mantém proteinúria de 2,73g/24h. Nesse contexto, há indicação do uso de Rituximabe na dose de 1g em D₀, 1g em D₁₅ e 1g após 06 meses, para controle de atividade de doença e tendo conhecimento do alto risco de morbimortalidade atual. Apresenta SLEDAI 8. Faz-se necessária a realização de exame para acompanhamento da função renal e dosagem de imunoglobulina. Foi relatado que a eficácia do tratamento padronizado pelo SUS foi ruim, tendo havido refratariedade com manutenção do grau de atividade renal. Caso a Autora não seja submetida ao tratamento indicado existe a possibilidade de apresentar novo quadro de **síndrome de ativação macrofágica** do ponto de vista hematológico, além de piora do quadro da **nefrite**, com progressão da doença renal crônica, configurando urgência. Foi citada a Classificação Internacional de Doenças (CID-10): **M32.8 - Outras formas de lúpus eritematoso disseminado [sistêmico]**. Desta forma, foi prescrito para uso contínuo, por tempo indeterminado, o medicamento:**

- Rituximabe 1g – nos dias 0 e 15, e depois a cada seis meses.

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 740, de 27 de março de 2018, dispõe, também, sobre as normas para o



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

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, alterada 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. O **lúpus eritematoso sistêmico (LES)** é uma doença autoimune sistêmica caracterizada pela produção de autoanticorpos, formação e deposição de imunocomplexos, inflamação em diversos órgãos e dano tecidual. Sua etiologia permanece ainda pouco conhecida, porém sabe-se da importante participação de fatores hormonais, ambientais, genéticos e imunológicos para o surgimento da doença. As características clínicas são polimórficas, e a evolução costuma ser crônica, com períodos de exacerbação e remissão. A doença pode cursar com sintomas constitucionais, artrite, serosite, nefrite, vasculite, miosite, manifestações mucocutâneas, hemocitopenias imunológicas, diversos quadros neuropsiquiátricos, hiperatividade reticuloendotelial e pneumonite. O diagnóstico é estabelecido a partir da presença de pelo menos 4 dos 11 critérios de classificação, em qualquer momento da vida dos pacientes, propostos pelo American College of Rheumatology (ACR), que são: eritema malar, lesão discoide, fotossensibilidade, úlcera oral, artrite, serosite (pleurite ou pericardite), alteração renal, alteração neurológica, alterações hematológicas, alterações imunológicas e anticorpo antinuclear (FAN)¹.
2. O comprometimento **renal** (proteinúria persistente (> 0,5 g/dia ou 3+) ou cilindrúria anormal)² no **LES** é frequente e resulta de deposição de complexos imunes e da infiltração de linfócitos a nível glomerular, tubulointersticial e vascular, por mecanismos ainda não totalmente esclarecidos, mas claramente, multifactoriais. A manifestação da **nefrite lúpica** varia com sexo, idade e raça e os sinais sugestivos de nefropatia podem aparecer em qualquer

¹BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Lúpus Eritematoso Sistêmico. Portaria SAS/MS nº 100, de 07 de fevereiro de 2013. Disponível em:

<http://conitec.gov.br/images/Protocolos/LupusEritematoso_Sistemico.pdf>. Acesso em: 29 nov. 2018.

²SATO, E.I. et al. Consenso Brasileiro em Reumatologia Tratamento do lúpus eritematoso sistêmico (LES)*. Grupo Editorial Moreira Jr. Disponível em: <http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=2592>. Acesso em: 29 nov. 2018.



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

fase de evolução da doença³. A **classe III** corresponde a nefrite lúpica focal; pode ser ativa ou inativa, segmentar ou global, endo ou extracapilar envolvendo menos que 50% de todos os glomérulos, tipicamente com depósitos humanos subendoteliais com ou sem alterações mesangiais. É ainda classificada em: A, ativa; A/C, ativa/ crônica; C, crônica inativa⁴.

3. O envolvimento pulmonar ou pleural ocorre em cerca de 50% dos pacientes com **lúpus eritematoso sistêmico**. A manifestação mais comum é pleurite com derrame de pequeno a moderado volume, geralmente bilateral; menos comumente, hipertensão pulmonar e **pneumonite lúpica**. A hipertensão pulmonar geralmente é de intensidade leve a moderada, ocorrendo em 12% a 23% dos casos. O quadro agudo de **pneumonite** cursa com febre, tosse, hemoptise, pleurisia e dispneia, detectada em até 10% dos pacientes. Mais raramente, encontram-se síndrome do pulmão encolhido e hemorragia alveolar aguda¹.

4. No comprometimento **articular** consiste em artrite não erosiva envolvendo duas ou mais articulações periféricas, caracterizadas por dor e edema ou derrame articular².

5. A expressão **lúpus eritematoso cutâneo** é aplicada a pacientes com lesões cutâneas produzidas pelo lúpus eritematoso, independentemente de o comprometimento ser exclusivamente cutâneo ou parte de uma doença sistêmica⁵.

6. A síndrome hemofagocítica, ou **síndrome de ativação macrofágica (SAM)**, é uma complicação das doenças inflamatórias sistêmicas, podendo também estar relacionada a neoplasias, imunodeficiências e a uma variedade de infecções por agentes virais, bacterianos e fúngicos. Caracteriza-se pela excessiva ativação dos macrófagos e histiócitos com intensa hemofagocitose na medula óssea e no sistema retículo-endotelial, acarretando a fagocitose de eritrócitos, leucócitos, plaquetas e de seus precursores. As manifestações clínicas apresentam-se como febre, hepatoesplenomegalia, linfadenomegalia, envolvimento neurológico, graus variáveis de citopenias, hiperferritinemia, distúrbio hepático, coagulação intravascular e falência de múltiplos órgãos⁶.

7. A **hipertensão arterial sistêmica (HAS)** é condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial (PA). Associa-se frequentemente a alterações funcionais e/ou estruturais dos órgãos-alvo (coração, encéfalo, rins e vasos sanguíneos) e a alterações metabólicas, com conseqüente aumento do risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais. A **HAS** é diagnosticada pela detecção de níveis elevados e sustentados de PA pela medida casual. A linha demarcatória que define **HAS** considera valores de PA sistólica ≥ 140 mmHg e/ou de PA diastólica ≥ 90 mmHg⁷.

DO PLEITO

³SANTOS-ARAÚJO, C., PESTANA, M. Tratamento da nefrite lúpica. Acta Med Port. v. 21, n. 3, p.259-272, 2008. Disponível em: <<http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/download/783/460>>. Acesso em: 29 nov. 2018.

⁴KLUMB, E.M. et al. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o diagnóstico, manejo e tratamento da nefrite lúpica. Revista Brasileira de Reumatologia, v. 55, n. 1, p. 1-21, 2015. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbr/v55n1/0482-5004-rbr-55-01-0001.pdf>>. Acesso em: 29 nov. 2018.

⁵BERBERT, A.L.C., Lúpus eritematoso cutâneo – aspectos clínicos e laboratoriais. Anais brasileiros de dermatologia. 2005;80 (2):119-31. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abd/v80n2/a02v80n02.pdf>>. Acesso em: 29 nov. 2018.

⁶ARNEZ, M.A.C.A; e cols. Síndrome de ativação macrofágica em paciente com lúpus eritematoso sistêmico - relato de caso. Rev. Bras. Reumatol, out.2012. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042012000500013>. Acesso em: 29 nov.2018.

⁷Sociedade Brasileira de Cardiologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v.95, n.1, supl.1, p.1-51, 2010, 57 p. Disponível em: <http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2010/Diretriz_hipertensao_associados.pdf>. Acesso em: 29 nov. 2018.



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

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 Linfoide Crônica, Granulomatose com Poliangiite (Granulomatose de Wegener) e Poliangiite Microscópica⁸.

III – CONCLUSÃO

1. Inicialmente informa-se que o medicamento pleiteado **Rituximabe possui indicação clínica, que não constam em bula⁸**, para o tratamento do quadro clínico que acomete a Autora – **Lúpus eritematoso sistêmico**, conforme descrito em documentos médicos (Evento 1_ANEXO2, págs. 13/14 e 19 a 23). Nesses casos, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) caracteriza o uso como “**off label**”.

2. O uso off-label de um medicamento significa que o mesmo ainda não foi autorizado por uma agência reguladora, para o tratamento de determinada patologia. Entretanto, isso não implica que seja incorreto. Pode, ainda, estar sendo estudado, ou em fase de aprovação pela agência reguladora. Em geral, esse tipo de 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. Entretanto, em grande parte das vezes, trata-se de uso essencialmente correto, apenas ainda não aprovado⁹.

3. Ressalta-se que um aspecto imunológico fundamental no LES é a participação das células B na atividade da doença. O **Rituximabe** é um anticorpo monoclonal quimérico contra o CD20, um antígeno expresso nas células B. O uso do **Rituximabe** no LES teve seu primeiro caso relatado em 2009 e, desde então, é utilizado off-label em alguns casos específicos de doenças autoimunes, demonstrando eficácia. O **Rituximabe** é utilizado como **tratamento eficaz para os pacientes com LES refratários** ao uso de medicamentos convencionais, que buscam novas alternativas de tratamento, que possam garantir melhor qualidade de vida a eles¹⁰.

4. Na **nefrite lúpica (NL) refratária**, em que a atividade inflamatória é persistente e não responsiva ao tratamento (a NL deve ser considerada refratária quando não é atingida remissão completa ou parcial após 12 meses de tratamento adequado), o medicamento Rituximabe (RTX) tem sido considerado uma opção terapêutica. Estudos publicados com diversos casos com pacientes classificados como refratários têm evidenciado boa resposta em 47% a 89%. A despeito da ausência de estudos controlados que demonstrem eficácia de seu emprego para o tratamento da NL, o RTX vem sendo usado com bons resultados na maioria dos centros de referência e hoje está recomendado nos consensos da Eular e do ACR para os pacientes considerados refratários tanto nas Glomerulonefrite proliferativa e Glomerulonefrite

⁸Bula 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=1070242>. Acesso em: 29 nov. 2018.

⁹BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Medicamentos. Registro de medicamentos. Como a Anvisa vê o 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: 29 nov. 2018.

¹⁰ MACHADO, R.I.L.; et al. Utilização do Rituximabe como tratamento para o lúpus eritematoso sistêmico: avaliação retrospectiva. Einstein, v.1, n.12, p.36-41, 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/eins/v12n1/pt_1679-4508-eins-12-1-0036.pdf>. Acesso em: 29 nov. 2018.



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

membranosa. O regime de administração e as doses empregadas são semelhantes às preconizadas para a artrite reumatoide (duas doses de 1.000mg, com intervalo de 15 dias)⁴.

5. Quanto à disponibilização no âmbito do SUS, informa-se 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), 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 doença da Autora: **M32.8 – Outras formas de lúpus eritematoso disseminado [sistêmico], inviabilizando que a Autora receba o medicamento por vias administrativas.**

6. Para o tratamento do **Lúpus Eritematoso Sistêmico** o Ministério da Saúde publicou o **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas**¹ e, por conseguinte, a Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES-RJ) **disponibiliza**, no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), os seguintes medicamentos: **Hidroxicloroquina 400mg; Azatioprina 50mg; Ciclosporina 25mg, 50mg e 100mg (cápsulas) e 100mg/mL (solução oral); Danazol 100mg e Metotrexato 2,5mg (comprimido) e 25mg/mL (solução injetável – ampola de 2mL).**

7. Em consulta realizada ao Sistema Informatizado de Gerenciamento de Medicamentos Especializados (SIGME) da SES/RJ, verificou-se que a Autora **está cadastrada** no CEAF para recebimento dos medicamentos **Hidroxicloroquina 400mg e Micofenolato de Mofetila 500mg**, tendo efetuado a última retirada, apenas do último medicamento, em 24 de outubro de 2018, no Polo RioFarmes.

8. Destaca-se ainda que os medicamentos **Azatioprina**¹¹, **Ciclosporina**¹², **Danazol**¹³ e **Metotrexato**¹⁴ **possuem contraindicações/uso com advertências e precauções** em pacientes com **insuficiência renal**, comorbidade que acomete a Autora em decorrência ao **Lúpus eritematoso sistêmico – os médicos assistentes relatam nefrite lúpica classe III** (Evento 1_ANEXO2, págs. 13/14 e 19 a 23), além de já ter utilizado Hidroxicloroquina, conforme consulta ao SIGME.

9. Diante ao exposto e considerando ainda os relatos médicos que a Autora **“...sem resposta quanto ao tratamento com Ciclofosfamida (8 pulsos, dose cumulativa de 10860mg), com pulsoterapia de Metilprednisolona e Micofenolato de Mofetila 3g/dia...”** (Evento 1_ANEXO2, págs. 13/14 e 19 a 23), informa-se que o medicamento pleiteado **Rituximabe, neste caso, configura uma alternativa terapêutica ao tratamento da Autora.**

10. Por fim, elucida-se que o medicamento pleiteado **Rituximabe** até o momento **não foi submetido** à análise da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do

¹¹Bula do medicamento Azatioprina por Fundação para o Remédio Popular - FURP. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10990662015&pIdAnexo=3005887>. Acesso em: 29 nov. 2018.

¹²Bula do medicamento Ciclosporina por Germed Farmacêutica Ltda. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10805972014&pIdAnexo=2338636>. Acesso em: 29 nov. 2018.

¹³Bula do medicamento Danazol (Ladoga[®]) por Novartis Biociências S.A. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=4299462017&pIdAnexo=5383171>. Acesso em: 29 nov. 2018.

¹⁴Bula do medicamento Metotrexato (Metrexato[®]) por Blau Farmacêutica S.A. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=18166812017&pIdAnexo=9124189>. Acesso em: 29 nov. 2018.



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

Ministério da Saúde (CONITEC-MS)¹⁵ para o tratamento do quadro clínico da Autora - **Lúpus eritematoso sistêmico**.

É o parecer.

Ao 10º Juizado Especial Federal do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

MONÁRIA CURTY NASSER
ZAMBONI
Nutricionista
CRN4: 01100421

JULIANA PEREIRA DE CASTRO
Farmacêutica
CRF- RJ 22.383

CHEILA TOBIAS DA SILVA BASTOS
Farmacêutica
CRF-RJ 14680

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

¹⁵ Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC. Disponível em: < <http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao#R>>. Acesso em: 29 nov. 2018.