



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/ NATJUS – FEDERAL Nº 0534/2019

Rio de Janeiro, 12 de junho de 2019.

Processo nº 5003695-75.2019.4.02.5121,
ajuizado por [REDACTED]

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas do 4º **Juizado Especial Federal** do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **Rituximabe 10mg/mL**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com documento médico do Hospital Federal dos Servidores do Estado (Evento 1, ANEXO2, Página 6), datado de 29 de abril de 2019, e Formulário da Defensoria Pública da União (Evento 1, ANEXO4, Páginas 2 a 6), datado de 14 de maio de 2019, emitidos pela médica [REDACTED] a Autora, 30 anos, é portadora de **síndrome nefrótica secundária a glomeruloesclerose segmentar e focal**, de acordo com achados de biópsia renal realizada em 2016 na referida unidade. Desde então vem sendo submetida a consecutivas terapêuticas específicas disponibilizadas pela SUS para sua patologia sem, no entanto, obter resposta clínica ou laboratorial. Paralelamente, experimentou diversos efeitos colaterais associados aos medicamentos imunossupressores, o mais alarmante tendo sido crises convulsivas (após o uso de ciclosporina) que ainda persistem, a despeito do uso de anticonvulsivantes. É informado ainda que a Autora evoluiu com persistência da Síndrome nefrótica, obesidade, diabetes mellitus tipo 2 e comprometimento progressivo da função renal. Assim, está indicado o medicamento **Rituximabe**, no total de 2 doses, droga imunossupressora que se mostrou eficaz na redução da proteinúria em casos de síndrome nefrótica resistente. Seria a última chance de tratamento para a Autora, que se encontra com a atividade diária comprometida em grau extremo pelo não controle da doença. É participada que "*caso nada seja tentado, evoluirá rapidamente para estágio avançado da doença renal crônica e consequente terapia renal substitutiva*" e "*caso não obtenha êxito na redução de sua proteinúria e correção de sua síndrome nefrótica, poderá haver complicação como agravamento da disfunção renal, lesão de outros órgãos pelo acúmulo de lipídios (ex. pancreatite, aterosclerose)*". Desta forma, foi prescrito com urgência:

- **Rituximabe 1000mg** – 02 doses – 01 ampola (via intravenosa) diluída em soro fisiológico 0,9% 500ml, com intervalo de 14 dias entre as doses.

Classificações Internacionais de Doenças (CID-10) citadas: **N04.1 Síndrome nefrótica - Lesões glomerulares focais e segmentares; E03.9 Hipotireoidismo não especificado, G40.1; Epilepsia e síndromes epilépticas sintomáticas definidas por sua localização (focal) (parcial) com crises parciais simples; E66.9 Obesidade não especificada; e E14.9 - Diabetes mellitus não especificado sem complicações.**

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

NÚCLEO DE ACESSORIA TÉCNICA /SJ/SES



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

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, alterada por diversas portarias, sendo a mais recente a Portaria nº 702/GM/MS, de 21 de março de 2018, e na Resolução nº 338/CNS/MS, de 06 de maio de 2004.
2. A Portaria de Consolidação nº 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, cuja alteração mais recente consta na Portaria nº 3.550/GM/MS, de 01º de novembro 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, alterada pela Portaria nº 702/GM/MS, 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 5.743, de 14 de março de 2019 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 4º, estabelece o Elenco Mínimo Obrigatório de Medicamentos Essenciais do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no Estado do Rio de Janeiro.
6. A Resolução SMS/RJ nº 3733 de 14 de junho de 2018, definiu o elenco de medicamentos, saneantes, antissépticos, vacinas e insumos padronizados para uso nas unidades da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro, compreendendo os Componentes Básico, Hospitalar, Estratégico e Básico e Hospitalar, a saber, Relação Municipal de Medicamentos Essenciais no âmbito do Município do Rio de Janeiro (REMUME-RIO), em consonância com as legislações supramencionadas.

DO QUADRO CLÍNICO

1. A **síndrome nefrótica** é caracterizada pela presença de proteinúria maciça, edema, hipoproteinemia e dislipidemia. Acomete tanto adultos como crianças, sendo causada por doenças primariamente renais (síndrome nefrótica idiopática ou primária) ou por diversas outras doenças (síndrome nefrótica secundária). As doenças renais que causam síndrome nefrótica primária são: **glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF)**. Glomerulonefrite membranosa idiopática (GNMI), alterações glomerulares mínimas (AGM), glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) e, mais raramente, glomerulonefrite por IgA (GNIgA)¹.
2. A **glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) colapsante** é caracterizada pelo colapso de alças capilares de forma segmentar ou global, enrugamento e retração da membrana basal glomerular e marcada hipertrofia e hiperplasia de podócitos. Alterações túbulo-intersticiais podem ocorrer, como dilatação e degeneração tubular, necrose epitelial, além de fibrose e edema intersticial. A descrição clássica da GESF na forma colapsante é fortemente associada à infecção pelo HIV, mas também são descritas

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Síndrome nefrótica primária em adultos. Portaria SAS/MS nº1.320, de 25 de novembro de 2013. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/03/pcdt-sindr-nefrotica-prim-adultos-livro-2013.pdf>>. Acesso em: 10 jun. 2019.



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

formas idiopáticas e genéticas, além daquelas secundárias do uso de elevadas doses de pamidronato, interferon-alfa e infecções por citomegalovirus e parvovirus, dentre outras causas².

3. O **Diabetes Mellitus (DM)** não é uma única doença, mas um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que apresenta em comum a hiperglicemia, a qual é o resultado de defeitos na ação da insulina, na secreção de insulina ou em ambas. A classificação atual da doença baseia-se na etiologia, e não no tipo de tratamento, portanto os termos DM insulino-dependente e DM não insulino-dependente devem ser eliminados dessa categoria classificatória. A classificação proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pela Associação Americana de Diabetes (ADA) e aqui recomendada inclui quatro classes clínicas: DM tipo 1 (DM1), DM tipo 2 (DM2), outros tipos específicos de DM e DM gestacional³.

4. O **Hipotireoidismo** é definido como um estado clínico resultante de quantidade insuficiente de hormônios circulantes da glândula tireoide para suprir uma função orgânica normal. As principais etiologias do hipotireoidismo primário são: doença autoimune da tireoide, também denominada de Tireoidite de Hashimoto (caracterizada pela presença de autoanticorpos), deficiência de iodo, redução do tecido tireoidiano por iodo radioativo ou por cirurgia usada no tratamento de Doença de Graves ou do câncer da tireoide. Raramente a etiologia é relacionada a doença infiltrativa ou infecciosa da tireoide. O hipotireoidismo subclínico, também denominado de doença tireoidiana mínima, é diagnosticado quando os níveis de hormônios tireoidianos estão dentro do valor de referência do laboratório, embora o hormônio estimulante da tireoide (TSH) esteja elevado. Não existe na literatura nível de TSH definido para o diagnóstico de hipotireoidismo subclínico. Pode representar uma falência inicial da glândula tireoide, principalmente por tireoidite autoimune e pode ocorrer na ausência de sintomas⁴.

5. A **epilepsia** é uma doença cerebral crônica causada por diversas etiologias e caracterizada pela recorrência de crises epiléticas não provocadas. Esta condição tem consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais e prejudica diretamente a qualidade de vida do indivíduo afetado. As epilepsias podem ser classificadas segundo dois grandes eixos: topográfico e etiológico; no eixo topográfico, as epilepsias são separadas em generalizadas e focais; no eixo etiológico, são divididas em idiopáticas (sem lesão estrutural subjacente), sintomáticas (com lesão) ou criptogênicas (presumivelmente sintomáticas, mas sem uma lesão aos exames de imagem disponíveis no momento)⁵.

6. A **obesidade** é definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como o grau de armazenamento de gordura no organismo associado a riscos para a saúde, devido à sua relação com várias complicações metabólicas. Recomenda-se o índice de massa corporal (IMC) para a medida da obesidade em nível populacional e na prática clínica. O IMC é estimado pela relação entre a massa corporal e a estatura, expresso em kg/m². Assim, a obesidade é definida como um IMC igual ou superior a 30 kg/m², sendo subdividida

² FREITAS, G. R. R.; et al. Glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) colapsante associada ao parvovirus B19: Relato de caso. J Bras Nefrol, v. 37, n. 1, p. 121-126, 2015. Disponível em:

<<http://www.scielo.br/pdf/jbn/v37n1/0101-2800-jbn-37-01-0121.pdf>>. Acesso em: 10 jun. 2019.

³ SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES; [organização José Egidio Paulo de Oliveira, Sérgio Vencio]. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016). São Paulo. AC Farmacêutica. Disponível em:

<<http://www.diabetes.org.br/sbdonline/images/docs/DIRETRIZES-SBD-2015-2016.pdf>>. Acesso em: 10 jun. 2019.

⁴ Nogueira, C.R., et al. Hipotireoidismo: Diagnóstico. Projeto Diretrizes – Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar. p 1-18, 2011. Disponível em: <<http://diretrizes.amb.org.br/ans/hipotireoidismo-diagnostico.pdf>>. Acesso em: 10 jun. 2019.

⁵ BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Portaria SAS/MS nº 1.319, de 25 de Novembro de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Epilepsia. Disponível em:

<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt1319_25_11_2013.html>. Acesso em: 10 jun. 2019.



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

em termos de severidade em: IMC entre 30-34,9 – obesidade I, IMC entre 35-39,9 – obesidade II e IMC igual ou superior a 40 – obesidade III⁶.

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 Reumatoide, Leucemia Linfóide Crônica, Granulomatose com Poliangiite (Granulomatose de Wegener) e Poliangiite Microscópica (PAM)⁷.

III – CONCLUSÃO

1. Informa-se que o medicamento pleiteado **Rituximabe 500mg não está indicado em bula⁸** para tratamento da patologia que acomete a Autora, conforme consta em relatos médicos (Evento 1, ANEXO2, Página 6; Evento 1, ANEXO4, Páginas 2 a 6). Contudo, há trabalhos científicos que mostram o uso do medicamento **Rituximabe** no tratamento da **síndrome nefrótica (Glomeruloesclerose Segmentar e focal)^{8,9,10}**. Portanto, a prescrição de tal pleito para o tratamento da referida patologia caracteriza a condição clínica descrita como uso **“off-label”**.

2. O uso **“off-label”** de um medicamento significa que o mesmo ainda não foi autorizado por agência reguladora para o tratamento de determinada patologia. Entretanto, 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 aprovado¹¹.

3. Ressalta-se que o crescente conhecimento do papel das células B na patogênese da síndrome nefrótica e as contrariedades terapêuticas das opções clássicas levaram à utilização do **Rituximabe**. Este medicamento é um anticorpo monoclonal quimérico anti-CD20 que tem como alvo os linfócitos B e oferece uma alternativa segura e eficaz nas terapias imunossupressoras atuais em casos complicados de **síndrome nefrótica**. A maioria dos estudos clínicos sobre o Rituximabe na síndrome nefrótica mostrou

⁶ BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Obesidade. Cadernos de Atenção Básica nº 12, Brasília – DF, 2006, 110p. Disponível em:

<https://www.nestle.com.br/nestlenutrisaude/Conteudo/diretriz/Atencao_obesidade.pdf>. Acesso em: 10 jun. 2019.

⁷Bula 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=3847852019&pIdAnexo=11147897>. Acesso em: 10 jun. 2019.

⁸BASU B. Ofatumumab for Rituximab resistant nephrotic syndrome. N Engl. J. Med. 2014 mar 27;370(13):1268-70. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24670185>>. Acesso em: 10 jun. 2019.

⁹Marasa M. et al. Refractory focal segmental glomerulosclerosis in the adult: complete and sustained remissions of two episodes of nephrotic syndrome after a single dose of rituximab. BMJ Case Rep. 2014 Aug 25;2014. pii: bcr2014205507. doi: 10.1136/bcr-2014-205507. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25155494>>. Acesso em: 10 jun. 2019.

¹⁰ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis in adults: rituximab. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/advice/es1/ftp/chapter/Summary-of-possible-benefits-and-harms>>. Acesso em: 10 jun. 2019.

¹¹Conselho Federal de Medicina – CFM – Prescrição de medicamentos off label e Resolução CFM nº 1.982/12. Disponível em: <http://www.portalmedico.org.br/pareceres/cfm/2016/2_2016.pdf>. Acesso em: 12 jun. 2019.



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

que é eficaz na forma corticodependente, uma vez que diminui o número de recidivas e a dose de corticosteroide, mas menos eficaz na síndrome nefrótica corticorresistente¹². Dessa forma o uso do medicamento pleiteado **pode ser utilizado** para a condição clínica da Autora.

4. Quanto à disponibilização através do SUS, ressalta-se que o **Rituximabe 10mg/mL é disponibilizado** pela Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES/RJ), no 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 o disposto nos Títulos das Portarias de Consolidação nº 2 e 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, que estabelecem as normas de financiamento e de execução do CEAF no âmbito do SUS.

5. Com base no exposto acima, 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, a dispensação do referido medicamento **não está autorizada** para a CID-10 relatada nos documentos médicos acostados, a saber: **(CID 10) N04.1 Síndrome nefrótica - Lesões glomerulares focais e segmentares, inviabilizando que a Autora o receba pela via administrativa.**

6. Destaca-se 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 Adultos¹**, no qual a opção terapêutica inicial para **Glomerulose segmentar e focal (GESF)** é prednisona, com índices de resposta de 40-50% em estudos de séries de casos, sendo que a falha na resposta está associada a maior risco de evolução para insuficiência renal crônica. Em caso de recidiva, pode-se empregar novo curso de corticosteroide. Nos casos de recidivas frequentes, resistência ao tratamento com corticosteroide, dependência do corticosteroide ou efeitos colaterais que limitem seu uso, estão indicadas ciclosporina ou ciclofosfamida; nesses casos recomenda-se a redução de dose do corticosteroide para no máximo 15mg/dia.

7. Por conseguinte, a Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES/RJ) **disponibiliza**, através do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), tendo em vista o referido PCDT, o medicamento Ciclosporina nas apresentações 25, 50 e 100mg.

8. Acrescenta-se que 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 a **Autora está cadastrada** no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) para a retirada dos medicamentos: Micofenolato de Mofetila 5000mg (comprimido) e Ciclosporina 50mg e 100mg (cápsula). Efetuou a retirada apenas do último medicamento em 10 de agosto de 2018, no Polo Riofarms.

9. Tendo em vista o relato médico de que a Autora já fez uso dos medicamentos disponibilizados pelo SUS sem, no entanto, obter resposta clínica ou laboratorial e, paralelamente, experimentou diversos efeitos colaterais associados aos medicamentos imunossupressores, o mais alarmante tendo sido crises convulsivas (após o uso de ciclosporina) que ainda persistem, a despeito do uso de anticonvulsivantes, cumpre informar que o medicamento **Rituximabe 500mg pode representar, neste caso, uma nova forma de intervenção farmacológica para o quadro clínico em questão.**

¹² Dissertação | Artigo de Revisão Bibliográfica. A utilização do rituximabe no síndrome nefrótico corticodependente e corticorresistente. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar. Disponível em: < <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/81823/2/37564.pdf> >. Acesso em: 10 jun. 2019.
NÚCLEO DE ACESSORIA TÉCNICA /SJ/SES




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

10. O medicamento **Rituximabe** não foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC para o tratamento da Síndrome Nefrótica.
11. O medicamento aqui pleiteado possui registro válido na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

É o parecer.

Ao 4º Juizado Especial Federal do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.


VIRGINIA S. PEDREIRA
Enfermeira
COREN/RJ 321.417

LEOPOLDO JOSÉ DE OLIVEIRA NETO
Farmacêutico
CRF- RJ 15.023


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

ESTADO DO RIO DE JANEIRO