



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 1435/2023

Rio de Janeiro, 10 de outubro de 2023.

Processo nº 5097452-47.2023.4.02.5101,
ajuizado por

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 **M32.1 1mg**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com o formulário médico da Defensoria Pública da União e documento médico do Hospital Universitário Pedro Ernesto (Evento 1, ANEXO2, Páginas 8 – 12 e 19), preenchidos em 26 de julho de 2023 e 23 de agosto de 2023, pela médica a Autora, apresenta diagnóstico de **lúpus eritematoso sistêmico** com quadro cutâneo-articular inicialmente, progredindo para **nefrite lúpica classe III** com presença de 50% de crescentes glomerulares, tendo obtido resposta completa com esquema de indução com ciclofosfamida por 6 meses e manutenção com micofenolato de mofetila posteriormente. Manteve remissão clínica com uso de micofenolato. Apresentou piora com troca para azatioprina. Apresentou reativação renal (hipertensão e proteinúria nefrótica), sendo realizada Ciclofosfamida com resposta, porém nova reativação em 2018 com um terceiro ciclo de Ciclofosfamida com resposta à época. Foi necessária associação com Tacrolimo 0,1 mg/Kg/dia dividido em duas doses ao Micofenolato Mofetila 1,0g/dia (esta dose devido a intolerância gastrointestinal), além de predisona 0,5mg/Kg/dia devido a piora de função renal e proteinúria (Creatinina 1 → 2,7 Spot urinário proteinúria 2,6g/dia). Consequentemente, apresentou melhora após associação com controle de escórias nitrogenadas (Creatinina 2,7 → 1,02) e Proteinúria (2,6 → 0,39). Vinha usando o tacrolimo sob doação, porém sem possibilidade de novas amostras do medicamento.

2. Diante da gravidade do quadro e da excelente resposta apresentada, além dos riscos caso a doença não seja adequadamente tratada com possibilidade de evolução para doença renal terminal com necessidade de terapia renal substitutiva e óbito, foi solicitada a liberação do medicamento Tacrolimo 1mg - 03 comprimidos ao dia para uso contínuo. Foi mencionada a seguinte Classificação Internacional de Doenças (CID-10): **M32.1 – Lúpus eritematoso disseminado [sistêmico] com comprometimento de outros órgãos e sistemas**.

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, dispõe, também, sobre a organização da assistência farmacêutica em três componentes: Básico, Estratégico



e Especializado. E, define as normas para o financiamento dos componentes estratégico e especializado da assistência farmacêutica.

3. A Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, estabelece, inclusive, as normas de financiamento e de execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do SUS.

4. A Portaria nº 2.979, de 12 de novembro de 2019, institui o Programa Previne Brasil, que estabelece o novo modelo de financiamento de custeio da Atenção Primária à Saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde.

5. 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).

6. A Deliberação CIB-RJ nº 5.743 de 14 de março de 2019 dispõe sobre as normas de execução e financiamento 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.

7. A Deliberação CIB-RJ nº 6.059 de 09 de janeiro de 2020 atualiza a Deliberação CIB nº 5.743 de 14 de março de 2019, no que tange aos repasses de recursos da União destinados ao Componente Básico da Assistência farmacêutica.

8. 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.

QUADRO CLÍNICO

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.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Lúpus Eritematoso Sistêmico. Portaria Conjunta SAS/SCITIE/MS nº 21, de 01 de novembro de 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20221109_pcdt_lupus.pdf>. Acesso em: 10 out. 2023.



2. As principais causas de morte são: infecção, atividade da doença, doença cardiovascular, lesão renal e câncer. A morbimortalidade é particularmente elevada nos pacientes com acometimento renal. A glomerulonefrite (GN) é a causa mais frequente do uso de doses elevadas de corticosteroides (CE) e imunossuppressores, a condição que mais requer internação hospitalar e o principal fator relacionado ao aumento da mortalidade. A progressão para insuficiência renal crônica terminal ou, mais modernamente, doença renal crônica estabelecida (DRCe), definida por taxa de filtração glomerular (TFG) $\leq 15\text{mL}/\text{minuto}$, com necessidade de terapia renal substitutiva, ocorre em 10% a 30% dos pacientes, principalmente nos que apresentam glomerulonefrite proliferativa (GNP)². O comprometimento **renal** (proteinúria persistente ($>0,5$ g/dia ou 3+) ou cilindrúria anormal)³ 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, multifatoriais. A manifestação da **nefrite lúpica** varia com sexo, idade e raça e os sinais sugestivos de nefropatia podem aparecer em qualquer fase de evolução da doença⁴. A classe V corresponde a nefrite lúpica membranosa; Depósitos imunes subepiteliais globais ou segmentares ou suas sequelas morfológicas à microscopia ótica e imunofluorescência ou microscopia eletrônica, com ou sem alterações mesangiais. Pode ocorrer em combinação com as classes III ou IV².

3. A **nefropatia lúpica** pode assumir uma grande variedade de expressões histopatológicas, sendo a doença glomerular mediada por complexos imunes, a mais comum⁵. O envolvimento renal no lúpus eritematoso sistêmico (LES) ocorre clinicamente em cerca de 60% dos pacientes e pode determinar alterações tubulares, intersticiais, vasculares e glomerulares. No entanto, é o envolvimento desse último compartimento que determina a maior parte dos sinais e sintomas da **nefrite lúpica**. À semelhança das manifestações em outros sistemas, a **nefrite lúpica** também apresenta graus distintos de gravidade, com períodos de atividade e remissão, que determinam a escolha dos agentes terapêuticos a serem empregados. A biópsia permite o reconhecimento de marcadores diagnósticos e prognósticos que podem influenciar a escolha terapêutica⁶.

DO PLEITO

1. O **Tacrolimo** é indicado para a profilaxia da rejeição de órgãos em pacientes submetidos a transplantes alogênicos de fígado, rins e coração. Recomenda-se que o **Tacrolimo** seja utilizado concomitantemente com corticosteroides adrenais⁷.

² KLUMB, 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: 10 out. 2023.

³ SATO, E.I. et al. Consenso brasileiro para o tratamento do lúpus eritematoso sistêmico (LES)*. Revista brasileira de Reumatologia. Vol. 42, Nº 6 – Nov/Dez 2002. Disponível em: <<http://www.cidmed.com.br/pdf/lupus.pdf>>. Acesso em: 10 out. 2023.

⁴ SANTOS-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: 10 out. 2023.

⁵ SANTOS-ARAÚJO, C., PESTANA, M. Tratamento da nefrite lúpica. Disponível em: <www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/download/783/460>. Acesso em: 10 out. 2023.

⁶ REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. Consenso da sociedade brasileira de reumatologia para o diagnóstico, manejo e tratamento da nefrite lúpica. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbr/v55n1/0482-5004-rbr-55-01-0001.pdf>>. Acesso em: 10 out. 2023.

⁷ Bula do medicamento Tacrolimo por EMS S/A. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351749619200980>>. Acesso em: 10 out. 2023.



III – CONCLUSÃO

1. Trata-se de Autora, com **lúpus eritematoso sistêmico** com quadro cutâneo-articular inicialmente, progredindo para **nefrite lúpica** classe III, com solicitação do medicamento **tacrolimo 1mg**.
2. Informa-se que o medicamento **tacrolimo** não possui indicação em bula para nefrite lúpica, que acomete a Autora. Portanto, a prescrição de tal pleito para o tratamento da referida doença 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 uma agência reguladora. 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 aprovado⁸.
4. Cumpre esclarecer que, excepcionalmente a ANVISA pode autorizar o uso de um medicamento para uma indicação que não conste em bula, conforme previsto no Artigo 21 do Decreto 8.077, de 14 de agosto de 2013. Entretanto, **não há autorização excepcional** pela ANVISA para o uso *off label* do **Tacrolimo**.
5. A Lei nº 14.313, de 21 de março de 2022, que dispõe sobre os processos de incorporação de tecnologias ao SUS e sobre a utilização pelo SUS de medicamentos cuja indicação de uso seja distinta daquela aprovada no registro da ANVISA, desde que seu uso tenha sido recomendado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), demonstradas as evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança, e esteja padronizado em protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde.
6. Destaca-se que, até o presente momento, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) **não avaliou** o medicamento **tacrolimo** para o tratamento do **nefrite lúpica**⁹.
7. O **Tacrolimo**, segundo estudos farmacológicos, trata-se de um agente imunossupressor potente. O **Tacrolimo** foi superior aos corticosteroides isolados na obtenção da **remissão/resposta renal**¹⁰.
8. Segundo artigo de revisão, que avaliaram 150 pacientes com **nefrite lúpica** ativa, o **Tacrolimo** apresentou eficácia superior em relação ao **Micofenolato de Mofetila** (em conjunto com altas doses de corticosteroides) na terapia de indução da **nefrite lúpica** ativa nos primeiros 6 meses. *Ardila et al.*, por sua vez, concluíram que o **Tacrolimo** é superior, em termos de resposta (remissão completa ou parcial), em relação à **Ciclofosfamida**, e não foi observada qualquer diferença significativa quanto aos efeitos adversos destas duas terapias¹⁰.
9. O Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o diagnóstico, manejo e tratamento da **nefrite lúpica** destaca que **nos casos de refratariedade da nefrite lúpica**, pode-se considerar o emprego de inibidores da calcineurina, principalmente o **Tacrolimo**⁶.

⁸ PAULA, C.S. e al. Centro de informações sobre medicamentos e o uso off label. Rev. Bras. Farm., vol. 91, nº 1, p.3-8, 2010.

Disponível em: <https://crf-pr.org.br/uploads/noticia/14133/CIM_e_uso_off_label.pdf>. Acesso em: 26 jan. 2021.

⁹ BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Tecnologias demandadas.

Disponível em: <<http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao>>. Acesso em: 09 out. 2023.

¹⁰ RODRIGUES, R.F. Uso de tacrolimus na nefrite lúpica. Rev Soc Bras Clin Med. 2017 out-dez;15(4):279-81. Disponível em: <http://www.sbcm.org.br/ojs3/index.php/rsbcm/article/view/312/284>. Acesso em: 10 out. 2023.



10. Isto posto, convém resgatar que a Autora já fez uso de ciclofosfamida por 6 meses e manutenção com micofenolato de mofetila posteriormente. Manteve remissão clínica com uso de micofenolato. Apresentou piora com troca para azatioprina. Apresentou reativação renal (hipertensão e proteinúria nefrótica), sendo realizada Ciclofosfamida com resposta, porém nova reativação em 2018 com um terceiro ciclo de Ciclofosfamida com resposta à época. Foi necessária associação com Tacrolimo 0,1 mg/Kg/dia dividido em duas doses ao Micofenolato Mofetila (Evento 1, ANEXO2, Páginas 8 – 12 e 19). Deste modo, o medicamento pleiteado – **Tacrolimo**, pode ser utilizado como uma opção terapêutica no tratamento Autora.

11. Quanto à disponibilização, informa-se que o **Tacrolimo 1mg – é disponibilizado** pela Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro, através do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), aos pacientes que se enquadrem nos critérios de inclusão dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) elaborados pelo Ministério da Saúde, atendendo, também, ao 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. Os medicamentos do CEAF somente serão autorizados e disponibilizados para as doenças descritas na Classificação Internacional de Doenças (CID-10) contempladas. Assim, **a doença da Demandante – nefrite lúpica, não está dentre as contempladas para a retirada do medicamento pela via do CEAF, impossibilitando a obtenção do Tacrolimo de forma administrativa.**

12. A título de esclarecimento adicional, para o tratamento do **lúpus eritematoso sistêmico**, o Ministério da Saúde publicou o **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas¹** desta doença e, por conseguinte, a Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES/RJ) disponibiliza, por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), os seguintes medicamentos: Metotrexato 2,5mg e 25mg/mL; Ciclosporina 25mg, 50mg e 100mg e 100mg/mL; Azatioprina 50mg; Hidroxicloroquina 400mg; Micofenolato de Mofetila 500mg. Para o tratamento do **LES** a SES/RJ disponibiliza ainda o medicamento Micofenolato de Sódio 360mg (protocolo estadual).

13. Em pesquisa efetuada ao Sistema Nacional de Gestão da Assistência Farmacêutica – HÓRUS, verificou-se que o Autora **está cadastrada** no CEAF para recebimento do medicamento Micofenolato de Mofetila 500mg e Hidroxicloroquina 400mg.

14. Diante do exposto e considerando o relato médico que a Autora já fez uso de ciclofosfamida, micofenolato, azatioprina, hidroxicloroquina, entende-se que os medicamentos fornecidos pelo SUS **não configuram alternativas terapêuticas no caso da Autora.**

15. O medicamento pleiteado apresenta registro ativo na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

16. No que concerne ao valor do medicamento pleiteado, no Brasil para um medicamento ser comercializado no país é preciso obter o registro sanitário na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e a **autorização de preço máximo pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)**¹¹.

17. De acordo com publicação da CMED⁷, o **Preço Fábrica (PF)** deve ser utilizado como referência quando a aquisição dos medicamentos não for determinada por ordem judicial e os medicamentos não se encontrarem relacionados no rol anexo ao Comunicado nº 6, de 2013, que regulamenta o artigo 4º da Resolução nº 3 de 2011, e o **Preço Máximo de Venda ao Governo**

¹¹BRASIL Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Medicamentos. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Disponível em: < <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmmed> >. Acesso em: 09 out. 2023.



**GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO**

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

(PMVG) é utilizado como referência quando a compra for motivada por ordem judicial, e sempre que a aquisição contemplar medicamentos relacionados no rol anexo ao Comunicado nº 6, de 2013.

18. Assim, considerando a regulamentação vigente, em consulta a Tabela de Preços CMED, o **Tacrolimo 1mg**, possui o menor preço de fábrica consultado, correspondente a R\$ 557,10 e o menor preço de venda ao governo consultado, correspondente a R\$ 437,63, para o ICMS 20%¹¹.

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.

ALINE PEREIRA DA SILVA

Farmacêutica
CRF- RJ 13065
ID. 4.391.364-4

MILENA BARCELOS DA SILVA

Farmacêutica
CRF- RJ 9714
ID. 4391185-4

FLÁVIO AFONSO BADARÓ

Assessor-chefe
CRF-RJ 10.277
ID. 436.475-02