



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

### NOTA TÉCNICA

#### IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

**SOLICITANTE:** MM. Juíza de Direito Dra. Maria Beatriz de Aquino Gariglio

**PROCESSO Nº.:** 00491368920188130456

**SECRETARIA:** 2ª Vara

**COMARCA:** Oliveira

#### I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

**REQUERENTE:** A. G. A.

**DATA NASCIMENTO/IDADE:** 28 anos

**PEDIDO DA AÇÃO - Medicamento:** Mabthera®

**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** M 32.1

**FINALIDADE / INDICAÇÃO:** Lupus eritematoso sistêmico

**REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRMMG 37.270

**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2017.000887

#### II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Como há pedido de urgência para ser apreciado, solicito que informe a este juízo se há ou não evidências científicas de que o medicamento pleiteado é o único indicado para o tratamento com sucesso da enfermidade do autor relatório anexo, bem como prestar as informações técnicas prévias acerca do medicamento solicitado.

#### III - CONSIDERAÇÕES:

Conforme relatório médico datado de 24/10/2018, trata-se de AGA, 28 anos com diagnóstico de lupus eritematoso sistêmico (LES) e desde 15/09/2011 em **acompanhamento com reumatologista da saúde suplementar com quadro de úlceras orais, trombocitopenia FAN positivo e anticoagulante lupínico**. Inicialmente tratada com corticoides sem resposta, sendo associado azatioprina, com controle razoável da doença até janeiro de 2017, quanto apresentou recidiva da trombocitopenia. Associado dapsona e prednisona a azatioprina, porém em janeiro de 2018, teve piora da trombocitopenia com



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

sangramento genital intensa. Apresenta níveis plaquetários baixos por vezes inferiores a 12.000, com risco potencial de sangramento grave. Não fez uso de ciclofosfamida, devido ao risco de infertilidade por se tratar de mulher em idade fértil. Em razão da refratariedade da trombocitopenia frente aos tratamentos habituais, solicita-se Rituximabe na dose de 1.000mg em duas doses com intervalo de 15 dias.

**O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica multissistêmica autoimune progressiva**, cuja etiopatogenia envolve múltiplos genes, fatores hormonais e ambientais, não totalmente esclarecidos. De etiologia pouco conhecida, mas com importante participação de fatores hormonais, ambientais, genéticos e imunológicos para o surgimento da doença. É uma doença pleomórfica com ampla variabilidade fenotípica de apresentação, gravidade e curso clínico, marcado habitualmente com períodos de atividade e remissão. A severidade da doença varia de episódios leves a forma fulminante. O diagnóstico é suspeitado em pacientes que apresentam doença multissistêmica com anticorpo antinúcleo positivo (FAN). Sua confirmação baseia-se em anamnese e exame físico completos, associada a revisão laboratorial envolvendo avaliação de autoanticorpos, que resulte na presença de pelo menos 4 dos 11 critérios de classificação, propostos pelo American College of Rheumatology, a saber: rash malar ou discoide; fotossensibilidade; úlceras orais; artrite; serosite; doença neurológica, renal; alteração hematológica, imunológicas e FAN positivo.

No curso natural da doença, observam-se períodos de exacerbação e atividade que determinam dano cumulativo ao longo do tempo, se correlacionando diretamente com aumento de mortalidade. **A mortalidade do LES é 3 a 5 vezes maior do que a da população geral** relacionada a atividade inflamatória especialmente do rim e do sistema nervoso central; ao risco de infecções secundárias a imunossupressão e às complicações da doença, principalmente a cardiovascular. Além da atividade de doença, o uso contínuo de corticoide em doses acima de 7,5 mg/dia determina de maneira independente



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

maior dano acumulado e incremento da mortalidade.

A presença de fadiga, febre são comuns na atividade da doença, assim como mialgias, perda de peso e linfadenopatia reacional periférica. Muitas pacientes apresentam lesões cutâneas, com fotossensibilidade à radiação solar ou artificial. A lesão clássica em asa de borboleta é identificada em menos de 50% dos casos. Outras manifestações cutâneas são as paniculites, lupus discoide, eritema periungueal, lesão fingerprint, infartos de leito ungueal, alopecia. Úlceras orais e nasais, em geral indolores, tendem a ocorrerem na exacerbação. O fenômeno de Raynaud pode ser visto em 20% dos pacientes antecedendo outras alterações. Envolvimento articular com ou sem sinovite ocorre em 90% dos pacientes, podendo cursar com necrose asséptica de múltiplas articulações, principalmente da cabeça do fêmur, particularmente nos pacientes em uso de doses altas de glicocorticoides (GC), o que também determina perda de massa óssea e maior risco de osteoporose e fraturas. Manifestações oculares incluindo conjuntivite, fotofobia, cegueira monocular transitória ou permanente, visão borrada e degeneração do nervo óptico são descritas. O pericárdio é afetado na maioria dos casos e a falência cardíaca resulta da miocardite e hipertensão. **No sangue a diminuição das células sanguíneas, pode levar a aumento do risco de trombocitopenia, trombose, inclusive vasculite mesentérica.** O envolvimento pulmonar ou pleural ocorre em cerca de 50% dos pacientes, resultando, principalmente em pleurite e derrame pleural, e algumas vezes, em hipertensão pulmonar e pneumonite lúpica. Manifestações de doença renal ocorrem em cerca de 50% dos pacientes, sendo hematúria e proteinúria persistentes os achados mais observados. Nefrite lúpica pode cursar com síndrome nefrítica ou nefrótica. Sintomas neuropsiquiátricos como psicose, depressão, mielite, neuropatias podem ocorrer.

**O tratamento do LES envolve medidas não medicamentosas e medicamentosas. A terapia medicamentosa do LES, (indução e manutenção) varia de acordo com os órgãos ou sistemas cometidos, bem como com a gravidade e a fase atividade/remissão das manifestações da**



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

**doença. Diante da possibilidade do comprometimento de vários sistemas, o tratamento é direcionado primeiramente para aquele órgão com maior gravidade na lesão. Os objetivos do tratamento do LES têm sido: propiciar controle das manifestações clínicas e laboratoriais**, reduzindo a atividade de doença; **prevenir as recidivas** de atividade, o dano ao longo da evolução da doença; **diminuir a dose cumulativa de corticoide e melhorar a qualidade de vida** dos pacientes. Na busca desses objetivos, várias **medidas não farmacológicas** podem ser utilizadas tais como: prática de atividades físicas, mudança dos hábitos alimentares e suplementação de vitamina D; apoio psicológico; proteção contra a irradiação solar ou ultravioleta; cobertura vacinal de gripe e pneumonia; abandono do tabagismo; **adoção de medidas de anticoncepção**; prevenção e tratamento dos fatores de risco cardiovasculares; suspensão de drogas nefrotóxicas; **acompanhamento ginecológico, oftalmológico, odontológico**; investigação e tratamento de tuberculose, aids, sífilis, hepatite antecedendo aos imunossupressores.

**O tratamento medicamentoso é realizado com os medicamentos da classe antimaláricos** (cloroquina e hidroxiclороquina), **GCs** (betametasona, dexametasona, metilprednisolona e prednisona) e diversos tipos de **imunossupressores ou imunomoduladores, independentemente do órgão ou sistema afetado pela doença. Entretanto, mesmo utilizando fármacos adequados, muitos pacientes ainda se mantêm ativos e com progressão para danos irreversíveis, o que determina maior mortalidade.** Todos os pacientes com LES tem indicação para uso de antimaláricos, exceto em situações de hipersensibilidade ou de complicações relacionadas a estes medicamentos, especialmente maculopatia. Os antimaláricos têm demonstrado eficácia em controlar manifestações leves de atividade de doença, diminuir exacerbações, melhorar sobrevida, limitar cronicidade e permitir redução da dose de GC. Os GC são os fármacos mais utilizados no tratamento de LES, e as doses diárias variam de acordo com a gravidade de cada caso. São indicados para o controle de várias complicações da doença como as renais, pulmonares,



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

cardíacas e hematológicas. Apresentam inúmeros efeitos colaterais e, por isso, devem ser utilizados na menor dose efetiva para o controle da atividade da doença devendo ser tão logo possível, reduzidos gradualmente até a suspensão. Para pacientes em uso de antimaláricos e que não conseguem atingir a dose de manutenção de prednisona até 7,5 mg/dia, há indicação de associação de outro medicamento para poupar GC. Azatioprina (AZA) e metotrexato (MTX) têm comprovada ação poupadora de GC. **Os imunossuppressores como a AZA, micofenolato de mofetila e ciclofosfamida estão indicados nos casos de resistência aos GC. As demais situações, inclusive nas quais há intolerância a medicação padrão ou ausência de resposta a mesma, o tratamento medicamentoso usual deve ser adequado na dependência da extensão e da gravidade da doença, considerando os órgãos e sistemas acometidos.**

Plaquetopenia pode ser tratada com GC em doses que dependem da intensidade e da presença de fenômenos hemorrágicos. Quando for refratária ao uso de GC ou corticodependente, pode-se usar danazol com bons resultados. Outros medicamentos que podem ser utilizados, mas com evidência científica escassa, são ciclofosfamida, antimaláricos associados à prednisona, azatioprina, ciclosporina. O uso destas drogas não está contra-indicado em mulheres em idade fértil, mas deve é recomendado.

No Sistema Único de Saúde (SUS) o **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) orienta o cuidado para o LES** apresenta informações sobre como detectar, **tratar e monitorar os pacientes, além de apresentar todos os tratamentos que estão disponíveis da classe antimaláricos, GCs e diversos tipos de imunossuppressores ou imunomoduladores.**

**O Rituximabe (RTX)**, produzido pelo laboratório Roche é um anticorpo monoclonal quimérico camundongo/ humano que se liga especificamente ao antígeno transmembrana **CD20**. Este antígeno está localizado em linfócitos B jovens ou maduras mas não nas suas células precursoras. Sua função é inibir o crescimento e ativar mecanismos de destruição dessas células. Esta droga



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

**está indicada como medicamento anti-neoplásico no linfoma não Hodgkin e leucemia linfóide crônica e anti-reumático na artrite reumatóide, de uso injetável intra-venoso, conforme bula ANVISA. Não há indicação de bula para o tratamento do LES e esta droga não está incorporado no SUS.**

**Considerando que no LES, as células B desempenham um papel crucial na sua patogênese, o uso tem sido frequente, visando uma terapia que atue especificamente nas células B, as quais mostraram ser as mais promissoras até o momento nas doenças inflamatórias. Na literatura, há relatos de casos de pessoas com LES que se beneficiaram com o uso dessa medicação, de modo que esta droga tem sido usada há vários anos com várias séries de casos, estudos abertos e poucas meta-análises mais recente relatando eficácia no LES refratário. No entanto, existem dois ensaios clínicos randomizados controlados por placebo de RTX em pacientes com LES ativo, Avaliação de Nefrite Lúpica com Rituximabe (LUNAR) e Fase Exploratória II / III de Avaliação de Rituximabe (EXPLORER), falharam em alcançar seus objetivos primários. É importante ressaltar que o uso do RTX no LES permanece controverso, já que as publicações existentes são estudos limitados que apenas indicam uma tendência, não sendo possível saber ao certo se esta droga é melhor ou menos eficaz que os medicamentos já disponíveis no SUS para o tratamento do LES e tão pouco, se é mais segura. Publicação recente de coorte realizada na Inglaterra, mostrou benefício do seu uso em pacientes refratários aos GC, com cerca de 50% dos pacientes experimentando melhora objetiva precoce em sua doença nos primeiros 6 meses após o RTX, mas 19% com uma deterioração significativa na doença neste mesmo momento. Existem evidências aceitáveis de seu benefício para manifestações específicas de órgãos, como artrite e trombocitopenia. Alguns estudos demonstraram que a ocorrência de neutropenia de início tardio mediada pelo Rituximabe é mais comum em pacientes com LES, levando a Roche a acrescentar esta advertência em sua bula. Assim é **necessário ensaios clínicos randomizados maiores e bem planejados para melhores conclusões quanto ao uso do RTX no LES.****





## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

**Conclusão:** Considerando o caso de paciente de 28 anos com doença em atividade, apresentando manifestações hematológicas, com intolerância as medicações disponíveis. Não fez uso de ciclofosfamida, devido ao risco de infertilidade por se tratar de mulher em idade fértil. Assim, foi prescrito Rituximabe off-label.

Por se tratar de **condição ainda sem cura, os tratamentos disponíveis para o LES têm o objetivo de melhorar os sintomas e trazer qualidade de vida às pessoas com a doença.** Sua abordagem se faz com terapia não medicamentosa e medicamentosa. A abordagem da doença indica várias **medidas não farmacológicas, inclusive adoção de medidas de contracepção e acompanhamento ginecológico, não sendo a idade fértil motivo de contra-indicação de terapia medicamentosa com ciclofosfamida.** Os medicamentos utilizados atuam reduzindo as inflamações causadas pelo LES são antimaláricos, imunossupressores e corticóides.

Na presença de **intolerância a medicação padrão ou ausência de resposta a mesma,** o tratamento medicamentoso usual deve ser **adequado na dependência da extensão e da gravidade da doença, considerando os órgãos e sistemas acometidos.**

Em relação ao RTX, **esta droga não está incorporado no SUS.** Até o momento, **seu uso permanece controverso,** a despeito de alguns estudos existentes, **demonstrarem sua eficácia clínica e resultados de segurança favoráveis em pacientes com LES refratários.** Entretanto estes estudos são limitados e não possibilitam afirmar que o RTX apresente perfil de eficácia clínica significativamente maior na doença severa frente ao tratamento padrão do LES; **nem concluir quanto ao perfil de segurança, sendo necessário ensaios clínicos randomizados maiores e bem planejados para melhores conclusões.**

Assim a prescrição desta **medicação diante a intolerância as drogas disponíveis do caso em tela, caracterizaria terapia de exclusão, que requer**



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

**observação minuciosa dos critérios de risco/benefício.**

### **IV - REFERÊNCIAS:**

- 1) Klumb EM, Silva CAA, Lanna CCD, Sato EI, Borba EF, Brenol GCT, Albuquerque EMN, Monticielo OA, Costallat LTL, Latorre LC, Sauma MFLC, Bonfá ESDO, Ribeiro FM. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o diagnóstico, manejo e tratamento da nefrite lúpica. **Rev Bras Reumatol.** 2015;55:1-2. Disponível em: [www.scielo.br/pdf/rbr/v55n1/048\\_2-5004-rbr-55-01-0001.pdf](http://www.scielo.br/pdf/rbr/v55n1/048_2-5004-rbr-55-01-0001.pdf).
- 2) Cobo-Ibanez T, Loza-Santamaria E, Pego-Reigosa JM, Marques AO, Rua-Figueroa, Fernande-Nebro A, Caliz, RC, Longo FJL, Munoz-Fernandez S. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of non-renal systemic lupus erythematosus: a systematic review. **Semin Arthritis Rheum.** 2014;44:175-85. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24830791>.
- 3) Duxbury B, Combescure C, Chizzolini C. Rituximab in systemic lupus erythematosus: an updated systematic review and meta-analysis. **Lupus.** 2013; 22:1489-503. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24135078>.
- 4) Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Relatório de Recomendação. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Lúpus Eritromatoso Sistêmico. Março/2018. 49p. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2018/Relatorio\\_PCDT\\_LupusEritromatosoSistemic\\_o\\_CP15\\_2018.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2018/Relatorio_PCDT_LupusEritromatosoSistemic_o_CP15_2018.pdf).
- 5) McCarthy E, Sutton E, Nebist S, White J, parker B, jayne D, griffiths B, Isenberg DA, Rahman A, Gordon C, D’Cruz DP, Rhodes B, Lanyon P, Vital EM, Yee CS, Edwards CJ, Teh LS, Akil M, Mchugh NJ, Zoma A, Bruce IN, British Isles Lupus Assessment Group Biologics Register. Short-term efficacy and safety of rituximab therapy in refractory systemic lupus erythematosus: Results from the British Isles lupus assessment group biologics register. **Rheumatology.** 2018;57 (3): 470-9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29216396>.





## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

- 7) Alshaiki F, Obaid E, Almuallim A, Taha R, El-haddad H, Almoallim H . Outcomes of rituximab therapy in refractory lupus: A meta-analysis. **Eur J Rheumatol**. 2018;5(2): 118-26. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6072690/>.
- 8) Papadaxis MA & Mcphee SJ. Currents Medical Diagnosis & Treatment 26. ed. New York: Lange Medical Publications, 2017.

### **V – DATA:**

01/03/2019

NATJUS – TJMG.