



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiz de Direito Dr Francisco Lacerda de Figueiredo

PROCESSO Nº.: 50171260520208130433

SECRETARIA: 2ª Vara Empresarial e de Fazenda Pública de Montes Claros

COMARCA: Montes Claros

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: L. S. R.

IDADE: 30 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento Rituximabe 500g

DOENÇA(S) INFORMADA(S): CID 10 M32.8, M 35 e N19

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Lúpus Erimatoso Sistêmico evoluindo com insuficiência renal crônica.

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 26.774

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2020.0002045

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Solicito informações sobre o medicamento Rituximabe 500mg para o tratamento de comprometimento renal do Lúpus e nefrite lúpica com rápida evolução e que não responde a outros medicamentos convencionais.

III - CONSIDERAÇÕES SOBRE O CASO:

Dados do caso conforme relatórios médicos, datados de 31/07/2020 e 02/09/2020 trata-se de LSR, 30 anos, com diagnóstico de **lúpus eritematoso sistêmico**, em acompanhamento reumatológico. **Evoluiu com insuficiência renal crônica, apresentando proteinúria sem resposta a pulsoterapia com prednisona e ciclofosfamida venosa, uso de hidroxiclороquina, anlodipina. Atualmente em hemodiálise contínua. Considerada nefrite refratária. Necessita de rituximabe, 500mg (4 frascos no primeiro mês repetindo dose no sexto mês e semestral) por 2**

1/13



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

anos, em caracter de urgência devido a risco de vida e perda de órgão (função renal).

Vale ressaltar que a solicitação para essa droga, nessa paciente, já foi especificamente apreciado pelo NATJUS TJMG, por meio da NT 1958, em 14/08/2020. A despeito da informação do uso de outras drogas como a hidroxiclroroquina e do tratamento diálítico, indicado na insuficiência renal crônica terminal, não há razão de modificação da conclusão da NT.

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 com doença multissistêmica e 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, ocorrem períodos de exacerbação e atividade que determinam dano cumulativo ao longo do tempo, se



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

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 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. Muitos 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 ótico 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



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

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 levando a insuficiência renal crônica.** Podem ocorrer sintomas neuropsiquiátricos como psicose, depressão, mielite, neuropatias.

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 gravidade e fase atividade/remissão das manifestações da 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 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 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.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

O tratamento medicamentoso é realizado com os medicamentos da classe antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina), GCs (prednisona, betametasona, dexametasona, metilprednisolona) e diversos tipos de imunossuppressores 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, determinando 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, 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



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

da doença, considerando os órgãos e sistemas acometidos.

O envolvimento renal é comum em pacientes com LES, sendo a doença renal clinicamente evidente em aproximadamente metade dos casos. A maioria das anomalias renais surge logo após o diagnóstico, geralmente nos primeiros 6 a 36 meses. O padrão de lesão glomerular visto no LES relaciona-se com o local de formação e deposição dos imunocomplexos, que são principalmente associados à presença do anticorpo anti-DNA de dupla hélice (DNADs). Os achados histológicos das biópsias renais no LES foram classificados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 6 tipos morfológicos, de acordo com os achados microscópicos e de imunofluorescência: Tipo I - glomérulo normal, Tipo II – Nefrite Lúpica (NL) mesangial, Tipo III - NL focal segmentar e proliferativa focal, Tipo IV - NL proliferativa difusa, Tipo V - NL membranosa, Tipo VI - NL esclerosante avançada. As classes III e IV têm uma maior tendência para agudizações graves e evolução para perda crônica de função renal. A doença renal crônica consiste em lesão renal e perda progressiva e irreversível da função dos rins (glomerular, tubular e endócrina). Em sua fase mais avançada, chamada de fase terminal de insuficiência renal crônica-IRC, os rins não conseguem mais manter a normalidade do meio interno do paciente, sendo necessário terapias dialíticas. O tratamento da NL ainda é um desafio, devido à heterogeneidade da doença quando de sua apresentação e ao curso imprevisível. Embora os índices de sobrevida renal e do paciente tenham melhorado muito nas últimas décadas, a NL ainda afeta a sobrevida do paciente, sendo esta 88% e 94% em 10 anos, respectivamente com e sem envolvimento renal. Entre os fatores de risco de pior prognóstico citam-se raça não branca, baixa condição socioeconômica, hipertensão arterial não controlada, dano crônico na biópsia renal, déficit de função



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

renal na apresentação inicial, má resposta ao tratamento e reativações da NL.

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 imunossupressores ou imunomoduladores.** Entre os medicamentos utilizados podem ser citados os **antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina) e os GC, independentemente do órgão ou sistema afetado pela doença,** O tratamento sistêmico envolve o uso de GC e outros imunossupressores. **Pacientes com NL proliferativa devem ser tratados com GC em doses imunossupressoras.** Pacientes com NL membranosa pura, o tratamento é controverso. Podem ser utilizados GC e/ou agentes imunossupressores (CCF, a ciclosporina, a AZA e o MMF), na dependência do quadro de síndrome nefrótica. O uso de agentes imunossupressores citostáticos está indicado no tratamento dos casos de NL proliferativa e membranosa. O MMF e/ou MFS é indicado na NL em pacientes com falha ou intolerância ao uso de CCF.

O uso concomitante de AZA ou CCF ao tratamento com GC diminuiu a incidência da progressão para insuficiência renal terminal e a mortalidade total quando comparado com GC isolado. Estudos do instituto nacional de saúde americano **demonstraram que a probabilidade de evitar progressão para insuficiência renal em 10-12 anos em pacientes de alto risco foi de 90% com CCF, 60% com AZA e 20% com prednisona.** Porém o manejo da NL com imunossupressor ainda é **insatisfatório porque: o índice de remissão renal decorrente do tratamento convencional atinge no máximo 81%; a reativação da NL ocorre em um terço dos casos, na vigência da imunossupressão; a**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

insuficiência renal crônica terminal ocorre em 5% a 15% dos pacientes em até 10 anos do diagnóstico da doença; a toxicidade dos medicamentos é significativa.

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 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 para este fim. Considerando que no LES, as células B desempenham um papel crucial na sua patogênese, o seu 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



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

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.**

Conclusão: Trata-se de caso de paciente de 30 anos, com diagnóstico de LES, em acompanhamento reumatológico. **Evoluiu com insuficiência renal crônica, apresentando proteinúria sem resposta a pulsoterapia com prednisona e ciclofosfamida venosa, sendo considerada nefrite refratária. Necessita de rituximabe, em caracter de urgência devido a risco de vida e perda de órgão (função renal).**

O envolvimento renal é comum em pacientes com LES, sendo a doença renal clinicamente evidente em aproximadamente metade dos casos. **A maioria das anomalias renais surge logo após o diagnóstico, geralmente nos primeiros 6 a 36 meses. O padrão de lesão glomerular visto no LES relaciona-se com o local de formação e deposição dos imunocomplexos, existindo 6 classes. Na doença renal crônica a lesão renal leva à perda progressiva e irreversível da função dos rins (glomerular, tubular e endócrina). Em sua fase mais avançada, chamada**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

de fase terminal de insuficiência renal crônica-IRC, os rins não conseguem mais manter a normalidade do meio interno do paciente, sendo necessário terapias dialíticas. O tratamento da NL ainda é um desafio, devido à heterogeneidade da doença quando de sua apresentação e ao curso imprevisível. Embora os índices de sobrevida renal e do paciente tenham melhorado consideravelmente nas últimas décadas, a NL ainda afeta a sobrevida do paciente, sendo esta 88% e 94% em 10 anos com e sem envolvimento renal, respectivamente. Por se tratar de condição ainda sem cura, os tratamentos disponíveis para o LES têm o objetivo de melhorar sintomas e trazer qualidade de vida às pessoas com a doença. Sua abordagem se faz com terapia não medicamentosa e medicamentosa. Os medicamentos utilizados atuam reduzindo as inflamações causadas pelo LES são antimaláricos, imunossuppressores e corticóides, como AZA, micofenolato de mofetila e ciclofosfamida estão indicados nos casos de resistência aos GC. O uso concomitante de AZA ou CCF ao tratamento com GC diminuiu a incidência da progressão para insuficiência renal terminal e a mortalidade total quando comparado com GC isolado. 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. O transplante renal deve ser considerado nos casos de doença renal avançada.

No SUS o PCDT os tratamentos que estão disponíveis da classe antimaláricos, GCs e diversos tipos de imunossuppressores ou imunomoduladores. Entre os medicamentos utilizados podem ser citados os antimaláricos e os GC, independentemente do órgão ou sistema afetado pela doença. Pacientes com NL proliferativa devem ser



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

tratados com GC em doses imunossupressoras. Pacientes com NL membranosa pura, o tratamento é controverso. Podem ser utilizados GC e/ou agentes imunossupressores (CCF, a ciclosporina, a AZA e o MMF), na dependência do quadro de síndrome nefrótica. O uso de agentes imunossupressores citostáticos está indicado no tratamento dos casos de NL proliferativa e membranosa. O MMF e/ou MFS é indicado na NL em pacientes com falha ou intolerância ao uso de CCF. O manejo da NL com imunossupressor ainda é insatisfatório porque: o índice de remissão renal decorrente do tratamento convencional atinge no máximo 81%; a reativação da NL ocorre em um terço dos casos, na vigência da imunossupressão; a insuficiência renal crônica terminal ocorre em 5% a 15% dos pacientes em até 10 anos do diagnóstico da doença; a toxicidade dos medicamentos é significativa.

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.

Vale ressaltar que a solicitação para essa droga, nessa paciente, já foi especificamente apreciado pelo NATJUS TJMG, por meio da NT 1958, em 14/08/2020. A despeito da informação do uso de outras drogas como a hidroxiclороquina e do tratamento diálítico, indicado na insuficiência renal crônica terminal, não há razão de modificação da conclusão da NT.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

IV - REFERÊNCIAS:

- 1) Faculdade de Farmácia da UFMG. Departamento de farmácia Social. Centro Colaborador do SUS Avaliação de Tecnologia e Excelência em Saúde - CCATES. Parecer técnico-científico PTC 03/2015. Eficácia e segurança de rituximabe no tratamento de lúpus eritematoso sistêmico. Belo Horizonte, 2015. 44p. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/275959426_Efficacy_and_safety_of_rituximab_for_the_treatment_of_systemic_lupus_erythematosus_-_Eficacia_e_seguranca_de_rituximabe_no_tratamento_d_e_lupus_eritematoso_sistemico/link/595f467da6fdccc9b1897c22/download.
- 2) 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_Lupus_EritromatosoSistemico_CP15_2018.pdf.
- 3) Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Relatório de recomendação. Micofenolato de mofetila e Micofenolato de sódio para o tratamento de nefrite lúpica. Brasília, 2017. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatorio_Micofenolato_Nefrite_Lupica_CP_20170829.pdf
- 4) 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.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

Rev Bras Reumatol. 2015;55:1-2. Disponível em:
www.scielo.br/pdf/rbr/v55n1/0482-5_04-rbr-55-01-0001.pdf.

5) 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>.

6) 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>.

7) 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>.

8) 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/>.

V – DATA:

11/11/2020 NATJUS – TJMG