

CATES

**CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

PTC 03/2015

**Eficácia e segurança de rituximabe no tratamento de
lúpus eritematoso sistêmico**

*Efficacy and safety of rituximab for the treatment of
systemic lupus erythematosus*

*Eficacia y seguridad de rituximab para el tratamiento de
lupus eritematoso sistêmico*

**Belo Horizonte - MG
Maio - 2015**

**Faculdade de Farmácia - UFMG
Dep. de Farmácia Social
www.cates.org.br**

**UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS**



UFMG

2015. CCATES.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica. Este estudo é parte integrante do Projeto “Centro Colaborador do SUS/MG para Estudos Farmacoeconômicos e Epidemiológicos” que tem o apoio da Secretaria de Estado de Minas Gerais e tem por objetivo subsidiar a tomada de decisão, mas não expressa decisão formal para fins de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE – CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte – MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccates.org.br>

Elaboração:

Ma. Isabella Piassi Godói
CCATES/UFMG

Me. Lucas Fonseca Rodrigues
CCATES/UFMG

Revisão Técnica:

Prof. Dr. Augusto Afonso Guerra Júnior
CCATES/UFMG

Profa. Dra. Juliana Alvares
CCATES/UFMG



CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum dos autores recebe qualquer patrocínio da indústria ou participa de qualquer entidade de especialidade ou de pacientes que possa representar conflitos de interesse.

RESUMO EXECUTIVO

Intensidade das recomendações: Forte contra a tecnologia

Tecnologia: Rituximabe

Indicação: Uso *off label* no tratamento adjuvante de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) refratário

Caracterização da tecnologia: Rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico cujo alvo molecular é o antígeno CD20 dos linfócitos B.

Pergunta: O uso *off label* de rituximabe é eficaz e seguro no tratamento adjuvante de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico refratário?

Busca e qualidade das evidências científicas: Foram pesquisadas as bases de dados *The Cochrane Library* (via Bireme), Medline (via Pubmed), LILACS e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Incluíram-se revisões sistemáticas (RS) com metanálises e ensaios clínicos randomizados (ECR) que avaliaram a eficácia e segurança do rituximabe no tratamento de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. Foi realizada, também, busca por avaliações de tecnologias em saúde (ATS) em sites de agências internacionais e da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS). A qualidade das RS foi avaliada segundo o sistema GRADE, e os ECR pelo GRADE modificado.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Foram selecionados três ECR e três RS com metanálise, cuja qualidade variou de muito baixa a moderada. A maioria dos estudos não mostrou eficácia significativamente superior do rituximabe na redução dos índices de atividade da doença de pacientes lúpicos, quando comparado ao tratamento padrão (glicocorticoide, hidroxicloroquina e imunossupressor), embora tenha sido evidenciada melhora dos marcadores sorológicos de atividade da doença (maioria das comparações com p -valor $>0,05$, desfavorecendo o uso do rituximabe). Não foram observados eventos adversos inesperados, graves e não graves, quando comparado ao tratamento padrão. Não foi recuperada nenhuma ATS nos sites da REBRATS e das principais agências internacionais.

Recomendações: Considerando a indicação de uso *off label*, a qualidade da evidência e os resultados dos estudos disponíveis até o momento, bem como o elevado custo de tratamento com rituximabe, não é recomendado o seu uso no tratamento de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. Todavia, faz-se necessária a realização de mais estudos controlados randomizados para uma avaliação mais precisa.

ABSTRACT

Strength of recommendations: Strong against the technology

Technology: Rituximab

Indication: Refractory systemic lupus treatment

Characterization of the technology: Rituximab targets a specific protein known as CD20 on the surface of B-cells resulting in cell death.

Question: Is the use of rituximab as adjuvant treatment effective and safe for patients with refractory systemic lupus?

Search and analysis of scientific evidence: We searched the Medline (via Pubmed), The Cochrane Library (via Bireme), Lilacs and the Centre for Reviews Dissemination (CRD). Systematic Reviews (SR) and Randomized Controlled Trials (RCT) of clinical trials comparing the use of rituximab plus standard treatment with standard treatment at refractory systemic lupus treatment were included. The quality of evidence and strength of recommendation were assessed using the GRADE system and its variance.

Summary of results of selected studies: Three SR with metaanalysis and three RCT were included whose quality ranged from very low to moderate quality. Most of them showed no significantly superior efficacy to decrease the disease activity index of rituximab in systemic lupus treatment when compared to standard treatments, despite the significant improvement in serological markers of disease activity index (most of them with p value >0.05, against rituximab utilization). Unexpected adverse events, severe and non-severe, were not observed when compared to standard treatment.

Recommendations: The strength of recommendation is strong against rituximab for systemic lupus treatment, considering the quality of the evidence and the higher cost of treatment compared to standard treatment. However, more randomized controlled trials are needed to evaluate its effectiveness with higher precision.

RESUMEN

Intensidad de las recomendaciones: Fuerte contra la tecnología

Tecnología: Rituximab

Indicación: El tratamiento de lupus eritematoso sistémico

Caracterización de la tecnología: Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico cuya diana molecular es el antígeno CD20 de los linfocitos B.

Pregunta: ¿Rituximab es eficaz y seguro para el tratamiento de lupus eritematoso sistémico?

Búsqueda y análisis de la evidencia científica: Se hicieron búsquedas en las bases de datos Medline (via Pubmed), Centre for Reviews and Dissemination (CRD), The Cochrane Library, Tripdatabase y en LILACS. Se incluyeron las revisiones sistemáticas (RS) con meta-análisis y ensayos clínicos aleatorios (ECA) que evaluaron la eficacia y seguridad de rituximab en el tratamiento de pacientes con lupus eritematoso sistémico. Se realizaron búsquedas por Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS) en los sitios de las agencias internacionales y de la Red Brasileña de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. La calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación se evaluaron utilizando el sistema GRADE.

Resumen de los resultados de los estudios seleccionados: Se seleccionaron tres ECA y tres RS con meta-análisis, cuya calidad varió de muy baja a moderada. La mayoría de los estudios no mostraron eficacia en la reducción de los índices de actividad de la enfermedad significativamente mayor de rituximab en el tratamiento de pacientes con lupus en comparación con el tratamiento estándar (glicocorticoides, hidroxicloroquina e inmunosupresor), aunque era evidente mejora en los marcadores séricos de actividad de la enfermedad (la mayoría de las comparaciones con los valores de $p > 0.05$, que perjudican el uso de rituximab). Se observaron acontecimientos adversos inesperados, graves y no graves, en comparación con el tratamiento estándar. No se recuperó estudios ATS en los sitios REBRATS y agencias internacionales clave.

Recomendaciones: Teniendo en cuenta el uso de la indicación off-label, la calidad de las pruebas y los resultados de los estudios disponibles hasta la fecha, así como el alto coste del tratamiento con rituximab, no se recomienda para su uso en el tratamiento de pacientes con lupus eritematoso sistémico. Sin embargo, es necesario realizar más ensayos controlados aleatorios para una evaluación más precisa.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACR	American College of Rheumatology
AINES	Antiinflamatórios Não Esteroides
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BILAG	British Isles Lupus Assessment Group
CID	Classificação Internacional de Doenças
ECR	Ensaio Clínicos Randomizados
FAN	Fator Antinuclear
FDA	Food and Drug Administration
FTA	Fluorescent treponemal antibody-absorption
HIV	Vírus da Imunodeficiência Adquirida Humana
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
SLAM	Systemic Lupus Activity Measure
SLEDAI	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
SNC	Sistema Nervoso Central
VDRL	Venereal Disease Reference Laboratory

SUMÁRIO

1.	CONTEXTO	7
2.	PERGUNTA	8
3.	INTRODUÇÃO.....	9
3.1	Casos Especiais aplicados ao lúpus eritematoso sistêmico.....	10
3.2	Aspectos epidemiológicos, demográficos e sociais.....	11
3.3	Diagnóstico	12
3.4	Avaliação da atividade do lúpus eritematoso sistêmico	14
3.5	Descrição da tecnologia avaliada	15
3.6	Descrição das alternativas terapêuticas.....	17
3.7	Custo da tecnologia avaliada.....	20
4.	BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA	23
5.	CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DE ESTUDOS	24
6.	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA.....	26
7.	RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS.....	28
7.1	Revisões Sistemáticas	29
7.2	Ensaio Clínico Randomizado	31
7.3	Avaliações de Tecnologias em Saúde	32
8.	RECOMENDAÇÕES.....	33
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	35
	ADENDO 1- RESULTADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	39
	ADENDO 2 - CRITÉRIOS PARA A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE	42

1. CONTEXTO

Em 2014, o Ministério Público de Minas Gerais solicitou à Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (SES/MG) a elaboração de parecer técnico-científico enfocando a avaliação sobre eficácia e segurança do medicamento rituximabe para o tratamento de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico em resposta às demandas judiciais recebidas para o fornecimento destes medicamentos no Estado. A SES/MG encaminhou a solicitação ao Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFMG) para desenvolver essa avaliação.

O Centro Colaborador do SUS é um núcleo de cooperação técnico-científica que integra a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias de Saúde (REBRATS) e tem, dentre outras atribuições, a função de elaborar pareceres independentes, a fim de subsidiar a defesa técnica junto ao Poder Judiciário.

Este parecer possui caráter informativo, portanto as recomendações e conclusões apresentadas não refletem, necessariamente, a opinião dos gestores do Sistema Único de Saúde. No processo de elaboração, buscou-se atender às Diretrizes Metodológicas propostas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de pareceres técnico-científicos (PTC). Objetiva-se com a elaboração deste PTC embasar a tomada de decisão de juízes, defensores públicos e promotores, bem como dos gestores em saúde, visando ao bem comum, à efetividade e à eficiência do Sistema Único de Saúde.

2. PERGUNTA

O objetivo deste PTC é analisar as evidências científicas disponíveis atualmente sobre a eficácia e segurança do uso do rituximabe para o tratamento de lúpus eritematoso sistêmico. Para sua elaboração, estabeleceu-se a seguinte pergunta, cuja estruturação encontra-se no quadro 1.

Quadro 1. Eixos norteadores para elaboração da pergunta (PICO)

População	Pacientes portadores de lúpus eritematoso sistêmico
Intervenção	Rituximabe (RIT)
Comparações	RIT + tratamento padrão <i>versus</i> tratamento padrão RIT + tratamento padrão <i>versus</i> ciclofosfamida+ tratamento padrão
Desfechos (outcomes)	Melhora dos índices de atividade de doença – SLEDAI e BILAG Diminuição da dose de prednisona Melhora da função renal Melhora dos marcadores sorológicos

Pergunta: O uso *off label* de rituximabe é eficaz e seguro no tratamento adjuvante de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico refratário?

3. INTRODUÇÃO

O Lúpus é caracterizado como uma doença autoimune e a partir dos seus principais sintomas e acometimentos pode ser classificado em cutâneo ou sistêmico (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2011). O lúpus eritematoso ou cutâneo caracteriza-se pelas manchas na pele (geralmente avermelhadas ou eritemas), principalmente nas áreas mais expostas à luz solar (BORBA *et al.*, 2008; SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2011). O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença autoimune multissistêmica caracterizada pela produção de autoanticorpos, formação e deposição de imunocomplexos e inflamação em diversos órgãos (RUS *et al.*, 2007; BORBA *et al.*, 2008; CUI *et al.*, 2013).

O processo fisiopatológico de LES está associado à ação de fatores patogênicos decorrentes da geração de autoanticorpos, imunocomplexos, linfócitos T e B autorreativas e citocinas pró-inflamatórias que iniciam e amplificam a inflamação em diversos tecidos. Além disso, estes imunocomplexos, produzidos em grande quantidade no LES, acumulam e se ligam em receptores expressos em células específicas dos tecidos, como na pele e Sistema Nervoso Central (SNC), o que contribui para o recrutamento de células inflamatórias (RAHMAN *et al.*, 2008; TSOKOS, 2011; AHEARN *et al.*, 2012).

Dentre os sintomas constitucionais do LES destacam-se artrite, serosite, nefrite, miosite, hemocitopenias imunológicas, diversos quadros neuropsiquiátricos e pneumonia. Estas manifestações clínicas apresentam-se, em sua maioria, com evolução crônica e períodos de exacerbação e remissão (BRASIL, 2013). E são decorrentes da falha dos mecanismos de tolerância a antígenos próprios (CRISPIN *et al.*, 2010). Adicionalmente, podem-se destacar a fadiga, febre e perda de peso como umas das queixas mais prevalentes no LES. A lesão cutânea denominada asa de borboleta caracterizada pelo eritema malar e no dorso do nariz é identificada em menos de 50% dos casos. Além disso, o fenômeno de Raynaud, que consiste em mudanças na coloração das extremidades (palidez, cianose e rubor) advindo de

alterações vasculares, está presente entre 16% a 40% dos pacientes e, geralmente, está associada a fator emocional ou frio (BRASIL, 2013).

O Lúpus apresenta etiologia não totalmente esclarecida, contudo o seu desenvolvimento está ligado à predisposição genética, fatores ambientais e alguns medicamentos (BORBA *et al.*, 2008; SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2011; CUI *et al.*, 2013). A doença reflete um desequilíbrio do sistema imune adaptativo envolvendo anormalidades em linfócitos B e T, bem como o sistema imune inato aplicado a patogênese do LES com a participação de células dendríticas, neutrófilos e macrófagos (APOSTILIDIS *et al.*, 2011).

3.1 Casos Especiais aplicados ao lúpus eritematoso sistêmico

O lúpus induzido por medicamentos apresenta-se como um dos casos especiais aplicados a esta doença e consiste no surgimento de manifestações clínicas semelhantes ao do LES, podendo ocorrer comprometimentos, principalmente cutâneo e musculoesquelético, a partir da administração de medicamentos como hidralazina e procainamida. O desaparecimento das manifestações ocorre com a retirada do fármaco desencadeante e o tratamento contempla analgésicos, antiinflamatórios não esteroides (AINES) e, nos casos refratários, glicocorticoides, como prednisona (BRASIL, 2013).

O lúpus na gestação não compromete a fertilidade da mulher, entretanto, podem ser observadas maiores complicações da doença, especialmente no puerpério. Adicionalmente, verifica-se uma maior prevalência de eclampsia, sofrimento e morte fetal, principalmente nas mulheres com nefrite lúpica. Para o tratamento são indicados glicocorticoides e agentes antimaláricos, e há contraindicação de imunossupressores (BRASIL, 2013).

3.2 Aspectos epidemiológicos, demográficos e sociais

O LES é uma doença rara, incidindo mais frequentemente em mulheres jovens na fase reprodutiva, na proporção de nove a dez para cada homem. A incidência estimada é de aproximadamente 1 a 22 casos para cada 100.000 pessoas por ano e a prevalência pode variar de 7 a 160 casos para cada 100.000 pessoas em todo o mundo (BORCHERS *et al.*, 2010). No Brasil, estima-se que a incidência do LES seja de 8,7 casos para cada 100.000 habitantes por ano (VILAR *et al.*, 2003). De acordo com registros do DATASUS durante o período de 1996 a 2012 foram notificados no país 11.318 mortes decorrentes de LES (Classificação Internacional de Doenças (CID): M32), sendo 874 apenas no ano de 2012 (DATASUS, 2014).

Segundo BORCHERS e colaboradores (2010) a incidência e prevalência do LES nos americanos afrodescendentes são duas a três vezes maiores quando comparados aos descendentes europeus. Por outro lado, JAKES e colaboradores (2012) apontaram uma maior prevalência e gravidade da doença na população asiática.

Estudos epidemiológicos apontam variações entre as populações na relação entre mulheres/homens e na idade de desenvolvimento do LES. A média de idade para o desenvolvimento e diagnóstico é maior em pacientes de descendência europeia quando comparado a pacientes da África, Ásia, América Central, América do Sul ou populações indígenas (BORCHERS *et al.*, 2010). No Brasil, a relação entre mulheres e homens é de 11,3 mulheres para cada homem, e a idade média de desenvolvimento e diagnóstico é de 31 anos. Adicionalmente, observou-se uma maior frequência de LES com comprometimento cutâneo em países de regiões tropicais, como o Brasil, devido à alta exposição à luz ultravioleta (BORBA *et al.*, 2013).

No Brasil a mortalidade dos pacientes com LES é de três a cinco vezes maior do que a da população geral, sendo os principais agravantes a atividade inflamatória significativa, o acometimento renal (nefrite lúpica) e do SNC. Os casos mais graves são decorrentes, em geral, do maior risco de infecções graves advindas da imunossupressão, bem como das complicações da própria doença, com destaque para

os problemas cardiovasculares identificados como um dos mais associados à morbidade e mortalidade dos pacientes (BRASIL, 2013).

3.3 Diagnóstico

O nome lúpus é derivado do latim lobo e o termo médico foi aplicado para descrever o eritema malar característico na maioria dos pacientes. A denominação lúpus eritematoso surgiu no século XIX para descrever lesões de pele e após quase 100 anos verificou-se que a doença sistêmica é causada por uma resposta imune desregulada levando a um quadro inflamatório e dano em praticamente todos os órgãos (HEPBURN, 2011; TSOKOS, 2011).

Na prática clínica o diagnóstico de LES é estabelecido através da presença de pelo menos quatro dos onze critérios de classificação, em qualquer momento da vida dos pacientes, propostos pelo *American College of Rheumatology* em 1982 e revisado em 1997 (HOCHBERG, 1997), conforme descrito no Quadro 2.

A definição dos critérios da doença foi importante para uniformizar o seu diagnóstico. Contudo, há casos raros de alguns pacientes com LES que não apresentam pelo menos quatro critérios de classificação, principalmente quando apresentam algum anticorpo antinuclear específico do LES (anti-DNA nativo em títulos moderados/altos ou anti-Sm) e apenas uma manifestação clínica (BORBA *et al.*, 2008). A presença de anticorpos antinucleares está presente em aproximadamente 95% dos pacientes com a doença ativa, contudo o teste apresenta baixa especificidade. Neste contexto, os testes aplicados ao anticorpo anti-DNA nativo e anti-Sm são considerados específicos e com baixa sensibilidade (BRASIL, 2013).

Quadro 2. Critérios de Classificação do Lúpus Eritematoso Sistêmico

Critério		Denominação
1.	Eritema Malar	eritema fixo, plano ou elevado nas eminências malares, tendendo a poupar a região nasolabial.
2.	Lesão Discoide	lesão eritematosa, infiltrada, com escamas queratóticas aderidas e tampões foliculares, que evolui com cicatriz atrófica e discromia.
3.	Fotossensibilidade	eritema cutâneo resultante de reação incomum ao sol, por história do paciente ou observação do médico.
4.	Úlcera Oral	ulceração oral ou nasofaríngea, geralmente não dolorosa, observada pelo médico.
5.	Artrite	artrite não erosiva envolvendo 2 ou mais articulações periféricas, caracterizada por dor à palpação, edema ou derrame.
6.	Serosite	a) pleurite - história convincente de dor pleurítica ou atrito auscultado pelo médico ou evidência de derrame pleural; ou b) pericardite - documentada por eletrocardiografia ou atrito ou evidência de derrame pericárdico.
7.	Alteração renal	a) proteinúria persistente de mais de 0,5 g/dia ou acima de 3+ (+++) se não quantificada; ou b) cilindros celulares - podem ser hemáticos, granulares, tubulares ou mistos.
8.	Alteração Neurológica	a) convulsão - na ausência de fármacos implicados ou alterações metabólicas conhecidas (por exemplo, uremia, cetoacidose, distúrbios hidroeletrólíticos); ou b) psicose - na ausência de fármacos implicados ou alterações metabólicas conhecidas (por exemplo, uremia, cetoacidose, distúrbios hidroeletrólíticos).
9.	Alteração Hematológica	a) anemia hemolítica com reticulocitose; ou b) leucopenia de menos de 4.000/mm ³ em duas ou mais ocasiões; ou c) linfopenia de menos de 1.500/mm ³ em duas ou mais ocasiões; ou d) trombocitopenia de menos de 100.000/mm ³ na ausência de uso de fármacos causadores.
10.	Alteração Imunológica	a) presença de anti-DNA nativo; ou b) presença de anti-Sm; ou c) achados positivos de anticorpos antifosfolípidios baseados em concentração sérica anormal de anticardiolipina IgG ou IgM, em teste positivo para anticoagulante lúpico, usando teste-padrão ou em VDRL (<i>Venereal Disease Reference Laboratory</i>) falso-positivo, por pelo menos 6 meses e confirmado por FTA-Abs (<i>Fluorescent treponemal antibody-absorption</i>) negativo.
11.	Anticorpo Antinuclear	título anormal de FAN (Fator antinuclear) por imunofluorescência ou método equivalente em qualquer momento, na ausência de fármacos sabidamente associados ao lúpus induzido por fármacos.

Em um estudo recente, realizado por PETRI et al. (2012), aplicado a novos critérios de classificação clínica de LES, estabeleceu-se que o paciente deva apresentar pelo menos 4 dentre 17 critérios, incluindo pelo menos um clínico e um imunológico, ou o paciente deve possuir biópsia renal comprovando nefrite lúpica na presença de FAN ou anti-DNA positivos (Quadro 3). Contudo, a maioria dos estudos direcionados a LES continuam a adotar os critérios estabelecidos pelo *American College of Rheumatology* em 1982 e revisado em 1997 (HOCHBERG, 1997).

Quadro 3. Critérios de diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico segundo a *Systemic Lupus International Collaborating Clinics*

Critérios de diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico revisados	
<i>Critérios clínicos</i>	
1.	Lúpus cutâneo agudo
2.	Lúpus cutâneo crônico
3.	Úlceras orais
4.	Alopecia sem cicatrizes (afinamento difuso ou fragilidade cabelo com cabelos quebrados visíveis)
5.	Sinovite envolvendo duas ou mais articulações, caracterizada por inchaço ou efusão ou sensibilidade em duas ou mais articulações e trinta minutos ou mais de rigidez matinal.
6.	Serosite
7.	Acometimento renal
8.	Acometimento neurológico
9.	Anemia hemolítica
10.	Leucopenia
11.	Trombocitopenia
<i>Critérios imunológicos</i>	
12.	ANA acima do valor de referência
13.	Anti-dsDNA acima do valor de referência
14.	Anti-Sm
15.	Anticorpo antifosfolípideo
16.	Baixa de complementos séricos
17.	Teste direto de Coombs (em casos de ausência de anemia hemolítica)

Fonte: PETRI et al. (2012)

3.4 Avaliação da atividade do lúpus eritematoso sistêmico

A combinação anamnese, exame físico e exames laboratoriais auxiliam na avaliação da atividade da doença que, normalmente, apresenta períodos de exacerbação e remissão. Neste contexto, destacam-se alguns índices com sensibilidade semelhante para avaliar a atividade de LES sendo eles SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*), SLAM (*Systemic Lupus Activity Measure*) e BILAG (*British Isles Lupus Assessment Group*) (BRASIL, 2013).

O SLEDAI representa um índice muito aplicado para a avaliação da atividade de LES e contempla 24 itens, dos quais 16 são clínicos, e a manifestação clínica é registrada se ocorrida nos últimos 10 dias, independente se a condição do item melhorou ou piorou. Cada condição clínica recebe um peso de um a oito de acordo com sua importância ou gravidade, não sendo ultrapassados 105 pontos. Ao final da avaliação, escores superiores a três ou quatro indicam doença ativa, variação em três pontos entre uma visita e outra é aceita como ativação da doença, e variações maiores ou iguais a 12 pontos representam atividade grave (YEE *et al.*, 2009; FREIRE *et al.*, 2011; YEE *et al.*, 2011).

O índice SLAM avalia 31 parâmetros da doença e cada um destes recebe um valor de 0 a 3 de acordo com a gravidade. Ao final, somam-se os valores e determina-se a atividade geral da doença (LAM *et al.*, 2005). O BILAG consiste em oito sistemas orgânicos (sintomas gerais, mucocutâneo, respiratório, cardiovascular, neurológico, mucoesquelético, renal e hematológico) que são avaliados separadamente por meio das letras A, B, C, D e E. A letra E representa que o sistema não tem envolvimento com a doença, porém a avaliação da atividade da doença pode evoluir progressivamente até a letra A, que representa acometimento grave (FREIRE *et al.*, 2011).

3.5 Descrição da tecnologia avaliada

Nos últimos anos, os anticorpos monoclonais passaram a ser uma importante alternativa de tratamento para uma variedade de condições que incluem infecções virais, distúrbios inflamatórios, doenças autoimunes e neoplasias. Os anticorpos são proteínas produzidas por uma célula B em resposta a uma proteína estranha, o antígeno. Estes apresentam a capacidade de destruir as células que contenham este mesmo antígeno (ABRALE, 2014; NCI, 2007).

Os anticorpos monoclonais são produzidos por meio da proliferação de células híbridas, que reproduzem um único tipo de anticorpo (ABRALE, 2014; NCI, 2007). Os anticorpos monoclonais podem contribuir de modo benéfico ao controle de diversas doenças, pois atuam em uma variedade de mecanismos imunológicos (GOODMAN & GILMAN, 2011).

O rituximabe tem como único alvo uma proteína da superfície celular denominada CD20, expressa nos linfócitos B. Sua principal indicação é o tratamento de pacientes com linfoma não-Hodgkin de células B. Além disso, há relatos da sua utilização no tratamento de leucemia linfóide crônica e artrite reumatoide em associação com metotrexato (GOODMAN & GILMAN, 2011).

No Brasil, o rituximabe está registrado sob o nome comercial MabThera® nas apresentações farmacêuticas de solução injetável a 10 mg/mL em frascos de 10 mL (caixa com dois frascos) e 50mL (caixa com um frasco) para infusão intravenosa (ANVISA, 2014a). Encontra-se registrado também na Agência Regulatória de Medicamentos da nos Estados Unidos desde 1997 (Rituxan®), da Europa desde 1998 (MabThera®), e no Canadá desde 2000 (Rituxan®).

O uso *off-label*¹ de rituximabe é direcionado aos casos refratários de LES, principalmente aplicados ao tratamento da nefrite lúpica, e tem como objetivo a destruição dos linfócitos B hiperreativos que apresentarem o antígeno CD20 (GOODMAN & GILMAN, 2011). Adicionalmente, em dezembro de 2006, o FDA publicou um alerta sobre a morte de dois pacientes por leucoencefalopatia multifocal progressivo (infecção viral oportunista do SNC) após tratamento de LES com rituximabe (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2008). A partir de mandatos de segurança verificou-se que o esquema posológico normalmente requerido concentra-se em infusão intravenosa 375 mg/m² por semana durante 4 semanas (RAMOS; FERREIRA, 2013).

O antígeno CD20 está associado a uma série de processos, dentre eles a expressão de moléculas do complexo principal de histocompatibilidade da classe II e regulação da condutância transmembrana de Ca⁺⁺ através de sua função como canal de cálcio. Entretanto, não se tem esclarecido quais destas possíveis ações estão relacionadas ao efeito farmacológico de rituximabe (GOODMAN & GILMAN, 2011).

¹ *Off label*: Indicação não incluída na bula, no qual o produto medicamentoso não foi aprovado pela agência reguladora (ANVISA – Brasil) e que, portanto não consta na rotulagem aprovada (ORGANIZAÇÃO PAN AMERICANA, 2011).

Segundo o fabricante, as contraindicações para a utilização do rituximabe ainda não estão determinadas, entretanto, deve-se evitar a administração deste fármaco nos casos de hipersensibilidade. Além disso, são recomendadas algumas precauções em pacientes com insuficiência renal, arritmia cardíaca, uso de outros medicamentos que possam causar diminuição de linfócitos B, infecção pelo vírus da hepatite B, lúpus eritematoso sistêmico e gravidez (classificação C do FDA). Os pacientes com LES que fazem uso de rituximabe devem ser monitorados rigorosamente quanto à ocorrência de infecções durante o tratamento, uma vez que já foram tratados com outros agentes imunossupressores em algum outro momento da doença.

As reações adversas ocorrem mais comumente após a primeira infusão e são geralmente temporárias com destaque para febre, calafrios, tremores, vômitos, cefaleia, congestão nasal, coriza, cansaço, dispneia, dificuldade de deglutição, palpitações e dor nas articulações (GOODMAN & GILMAN, 2011). Dentre as menos frequentes, verificam-se diarreia, alteração da pressão arterial, tensão muscular, agitação, tosse, insônia, formigamentos ou perda de sensibilidade na pele e irritabilidade. Para diminuir a incidência e a gravidade de reações de infusão, administra-se glicocorticoide 30 minutos antes de cada infusão, como metilprednisolona 100 mg por via intravenosa (SIMMONS *et al.*, 1994).

3.6 Descrição das alternativas terapêuticas

O tratamento de LES deve ser individualizado, uma vez que depende dos órgãos ou sistemas acometidos, bem como da gravidade do dano tecidual. O Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) do LES não estabelece priorização de tratamento, no qual poderá ser iniciado quaisquer medicamentos contemplados nos Quadros 4 e 5 mediante as manifestações clínicas apresentadas pelo paciente. Adicionalmente, o tratamento considerado padronizado preconiza o uso de glicocorticoide juntamente com hidroxicloroquina e um imunossupressor, sendo a escolha do primeiro e do último direcionados aos órgãos afetados e dependente da intensidade clínica observada (BRASIL, 2013).

Diante da possibilidade do comprometimento de vários sistemas, o tratamento deverá ser direcionado primeiramente para aquele órgão com maior gravidade na lesão. Além disso, deve-se estimular e orientar o paciente quanto às medidas não farmacológicas a serem adotadas, como a prática de exercícios físicos, avaliação ginecológica, oftálmica e odontológica regular, suspensão do tabagismo, investigação sorológica para hepatite B, C e vírus da imunodeficiência humana (HIV), bem como o controle e tratamento dos fatores de risco cardiovascular (MOSCA *et al.*, 2010; BARBER *et al.*, 2011; BRASIL, 2013).

Os regimes terapêuticos atuais incluem três classes de medicamentos: os glicocorticoides, os imunossupressores e os antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina), independente do órgão ou sistema afetado pela doença (STRAND *et al.*, 2013). Azatioprina e o metotrexato podem ser utilizados em pacientes sem respostas aos regimes tradicionais (GOODMAN & GILMAN, 2011; BRASIL, 2013). Para pacientes em uso de antimaláricos e que não conseguem atingir a dose de manutenção de prednisona até 7,5 mg/dia, há indicação da associação de medicamentos como azatioprina e metotrexato (BRASIL, 2013).

Dentre estas classes, os glicocorticoides são os fármacos mais utilizados no tratamento do LES, sendo a prednisona o tratamento padrão pela via oral, e as doses (baixa, moderada e alta) podem ser divididas de acordo com a gravidade da doença, conforme apresentado na tabela 2 (KIROU & BOUMPAS, 2007).

Quadro 4. Esquema terapêutico de glicocorticoide para Lúpus Eritematoso Sistêmico

Medicamento	Tipo de Dose	Posologia
Prednisona	Baixa	0,125 mg/kg/dia
Prednisona	Moderada	0,125-0,5 mg/kg/dia
Prednisona	Alta	0,6-1,0 mg/kg/dia
Metilprednisolona	Pulsoterapia	Aplicação endovenosa de 15-20 mg/kg/dia até 1000 mg/dia, administrada em 1 hora habitualmente por 3 dias consecutivos.
Informações retiradas do Protocolo Clínico de Tratamento de Lúpus Eritematoso Sistêmico (BRASIL, 2013)		

Os glicocorticoides apresentam inúmeros eventos adversos. Portanto, preconiza-se a utilização de menores doses para o controle da doença e, se possível, a redução

gradual da dosagem até a sua suspensão (GOODMAN & GILMAN, 2011). Medicamentos que dispensam a utilização de glicocorticoides são disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS), como: cloroquina, hidroxicloroquina, metilprednisolona, azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, danazol, metotrexato e talidomida, para o uso dos quais o paciente deve assinar um termo de esclarecimento e responsabilidade de que foi informado sobre os benefícios e riscos aplicados ao seu tratamento de LES. Além disso, ressalta-se a importância da avaliação clínica do paciente e, principalmente, do tipo de lesão tecidual para ser direcionado o melhor tratamento. A tabela 3 consta dos esquemas de administração dos medicamentos imunossupressores supracitados (BRASIL, 2013).

Quadro 5. Medicamentos e esquemas de administração

Medicamento	Modo de usar
Cloroquina	2-4 mg/kg/dia, por via oral
Hidroxicloroquina	4-6 mg/kg/dia, por via oral
Azatioprina	dose inicial de 1 mg/kg/dia, por via oral, aumentando 0,5 mg/kg a cada 4 semanas até atingir o controle da atividade da doença. A dose máxima não deve ultrapassar 3 mg/kg/dia.
Ciclosporina	dose inicial de 3-4 mg/kg/dia, dividida em 2 doses até a dose máxima de 6 mg/kg/dia, por via oral.
Ciclofosfamida	1-3 mg/kg/dia, por via oral, 1 vez /dia, ou infusão de 0,5-1,0 g/m ² por via endovenosa a cada 4 semanas. Para prevenir cistite hemorrágica, recomenda-se a administração de ciclofosfamida por via endovenosa ou oral (1 mg para cada 1 mg deste fármaco) dividida em 4 administrações: 30 minutos antes da infusão e 2, 4 e 6 horas após o término da infusão.
Danazol	dose inicial de 100 mg, 2 vezes /dia, por via oral, durante 30 dias, aumentando progressivamente até 400 mg, 2 vezes /dia. Quando a dose terapêutica for alcançada, manter o danazol por mais 30 dias e iniciar a retirada de GC. Quando a dose de GC atingir 10 mg/dia e as plaquetas estiverem em níveis adequados (acima de 100.000/mm ³) durante 2 meses consecutivos, iniciar a redução da dose de danazol até 100 mg/dia. Esta dose pode ser mantida por 2-3 anos de acordo com a evolução clínica.
Metotrexato	dose inicial de 10 mg/semana, por via oral ou subcutânea, podendo ser aumentada para até 25 mg/semana.
Talidomida	menor dose possível (25-100 mg/dia), dividida em 2 doses diárias, por pelo menos 6 meses, por via oral. A dose máxima recomendada é cerca de 400 mg/dia. Se não ocorrer reativação da lesão cutânea, tenta-se reduzir a dose (50 mg em dias alternados) e, depois de 3 meses, suspende-se a talidomida. Caso surjam novas lesões cutâneas, reinicia-se o tratamento.

Informações retiradas do Protocolo Clínico de Tratamento de Lúpus Eritematoso Sistêmico (BRASIL, 2013)

As manifestações cutâneas leves podem ser tratadas com glicocorticoides tópicos ou antimaláricos orais, sendo o mais utilizado a hidroxiclороquina. Nos acometimentos cutâneos mais graves, terapias imunossupressoras mais agressivas são necessárias. Manifestações como artrite e serosite de grau leve podem ser tratadas com AINES, serosites moderadas precisam de doses moderada a alta de corticosteróides orais. Os corticosteroides sistêmicos são recomendados para o tratamento de muitas manifestações do LES em baixas, médias e altas doses ou até mesmo pulsoterapia venosa, dependendo da gravidade do estado do paciente (GOODMAN & GILMAN, 2011).

3.7 Custo da tecnologia avaliada

A partir das diferentes alternativas terapêuticas e modo de usar estabelecidas no PCDT de LES, Quadros 4 e 5, realizou-se a estimativa do custo do tratamento padronizado (glicocorticoide + hidroxiclороquina + imunossupressor) utilizando os medicamentos com dosagens dentro da faixa preconizada no protocolo de LES apresentadas nos Quadros 6 e 7. O glicocorticoide prednisona e o antimalárico hidroxiclороquina são considerados medicamentos padronizados aplicados à farmacoterapia dos pacientes de LES. Contudo, dentre a classe dos imunossupressores têm-se diversos fármacos, como ciclofosfamina e ciclosporina, considerados, respectivamente, na estimativa dos tratamentos de menor e maior custo aplicados ao LES.

Para estimar o custo do tratamento com rituximabe foram considerados alguns estudos aplicados a ensaios clínicos direcionados para avaliação de eficácia e segurança deste para o tratamento de LES, bem como o esquema terapêutico e o modo de usar para cada indicação, a apresentação farmacêutica e seu preço de fábrica disponível para compras públicas, conforme descrito no Quadro 8.

Em detrimento do rituximabe não ser preconizado para o tratamento de LES, são encontrados variados esquemas de administração deste para esta indicação. Em sua maioria, verifica-se a utilização dos mesmos esquemas apresentados para o tratamento de linfoma (375mg/m², 1x/semana, por 4 semanas) e artrite reumatoide (1000mg nos dias 1, 15, 168 e 182), cujas indicações são previstas em bula. A Tabela 1

apresenta o resultado das estimativas de custo para cada um dos esquemas supracitados.

Quadro 6. Dados para a estimativa de custo mensal da alternativa terapêutica de menor custo

	Prednisona	Hidroxicloroquina	Ciclofosfamida
Dose	0,142 mg/Kg/dia	5,71 mg/Kg/dia	1,42 mg/Kg/dia
Peso considerado	70 Kg	-	-
Número de comprimidos/dia n° caixas	2 comprimidos com 5 mg/dia - 2 caixas	1 comprimido com 400 mg/ 1 caixas	2 comprimidos com 50 mg/ 2 caixas
Preço fábrica (ICMS 18%) Da caixa	R\$ 9,87	R\$ 41,84	R\$ 41,36
Preço	R\$ 19,74	R\$ 41,84	R\$ 82,72
Total	Preço Prednisona+ Hidroxicloroquina + Ciclofosfamida R\$ 144,30		

Os valores foram retirados de ANVISA, 2014b.

Quadro 7. Dados para a estimativa de custo mensal da alternativa terapêutica de maior custo

	Prednisona	Hidroxicloroquina	Ciclosporina
Dose	1 mg/Kg/dia	5,71 mg/Kg/dia	6 mg/Kg/dia
Peso considerado	70 Kg	-	-
Número de comprimidos/dia n° caixas	2 comprimidos com 5 mg/dia - 2 caixas 3 comprimidos com 20 mg/dia - 3 caixas	1 comprimido com 400 mg/ 1 caixas	2 cápsulas gelatinosas com 10 mg - 1 caixa 4 cápsulas gelatinosas com 100 mg - 3 caixa
Preço fábrica (ICMS 18%) Da caixa	5 mg/dia - R\$ 9,87 20 mg/dia - R\$ 35,40	R\$ 41,84	10 mg - R\$ 43,13 100 mg - R\$ 392,05
Preço	R\$ 125,94	R\$ 41,84	R\$ 1.219,28
Total	Preço Prednisona+ Hidroxicloroquina + Ciclosporina R\$ 1.387,06		

Os valores foram retirados de ANVISA, 2014b.

Quadro 8. Dados para a estimativa de custo de tratamento com rituximabe

Dose de rituximabe	375mg/m ²	1000 mg
Altura e peso considerados	1,70 m e 70 Kg	-
Área de superfície corporal segundo Mosteller <i>et al.</i>,1987.	1,818 m ²	-
Número de frascos por infusão	2 frascos com 100 mg + 1 frasco com 500 mg	2 frascos com 500 mg
Preço fábrica (ICMS 18%) Frasco 100 mg com 2 unidades	R\$ 2.145,94	-
Preço fábrica (ICMS 18%) Frasco 500 mg	R\$ 5.356,74	R\$ 5.356,74
Preço por infusão	R\$ 7.502,68	R\$ 10.713,48

Os valores foram retirados de ANVISA, 2014b.

Tabela 1. Estimativa de custo do ciclo de tratamento com rituximabe para LES comparado às alternativas terapêuticas

Medicamento	Modo de usar	Custo do Tratamento
Rituximabe*	375mg/m ² / semana, por 4 semanas	R\$ 30.010,72
	1000mg nos dias 1, 15, 168 e 182	R\$ 42.853,92
Prednisona + Hidroxicloroquina + Ciclofosfamida	0,142 mg/Kg/dia 5,71 mg/Kg/dia 1,42 mg/Kg/dia	R\$ 144,30 (mensal)
Prednisona + Hidroxicloroquina + Ciclosporina	1 mg/Kg/dia 5,71 mg/Kg/dia 6 mg/Kg/dia	R\$ 1.387,06 (mensal)

4. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA

As estratégias de busca utilizadas para cada uma das bases de dados eletrônicas pesquisadas estão descritas na Tabela 2.

Tabela 2. Busca bibliográfica realizada em 09/12/2014

Bases	Estratégia de Busca
Medline (via Pubmed)	<p>(((((("Lupus Erythematosus, Systemic"[Mesh]) OR Lupus Erythematosus, Systemic) OR Lupus Erythematosus Disseminatus) OR Libman-Sacks Disease) OR Libman Sacks Disease) AND (((("Rituximab"[Supplementary Concept]) OR Rituximab) OR Rituxan) OR Mabthera)</p>
The Cochrane Library	<p>Filters: Meta-Analysis, Systematic Reviews and Randomized Clinical Trial</p> <p>(((((MeSH descriptor Lupus Erythematosus, Systemic explode all trees) OR Lupus Erythematosus, Systemic) OR Systemic Lupus Erythematosus) or Lupus Erythematosus Disseminatus) AND (((Rituximab) OR Rituxan) OR Mabthera)</p> <p>In Cochrane Reviews (Reviews only), Other Reviews, Technology Assessments and Trials</p>
LILACS	<p>(tw:(lupus erythematosus systemic)) OR (tw:(lupus erythematosus disseminatus)) AND (tw:(rituximab)) OR (tw:(mabthera)) OR (tw:(rituxan)) AND (instance:"regional") AND (db:("LILACS"))</p>
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	<p>(((((MeSH DESCRIPTOR Lupus Erythematosus, Systemic EXPLODE ALL TREES) OR Lupus Erythematosus, Systemic) OR Lupus Erythematosus Disseminatus) OR Systemic Lupus Erythematosus) AND (((Rituximab) or Rituxan) or Mabthera)</p> <p>In DARE, HTA</p>

5. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DE ESTUDOS

Foram considerados elegíveis revisões sistemáticas com metanálise e ensaios clínicos controlados randomizados publicados que avaliaram o uso do rituximabe, comparado a qualquer esquema sem rituximabe, no tratamento de pacientes portadores de lúpus eritematoso sistêmico.

Critérios de exclusão: Foram aplicados de acordo com o tipo de estudo (ensaios clínicos não controlados, revisões não sistemáticas, estudos piloto, avaliações exclusivamente econômicas), tipo de intervenção (avaliação exclusiva de outras opções de tratamento que não o rituximabe) e tipo de pacientes (pacientes portadores de outra doença autoimune que não lúpus eritematoso sistêmico). Foram excluídas, também, revisões sistemáticas cujas pesquisas foram limitadas a uma única base de dados, que não contemplaram ensaios clínicos controlados randomizados e cujos resultados foram apresentados de maneira qualitativa, sem análise estatística adequada.

Os resultados das bases de dados foram agrupados em um gerenciador de referências. Foram eliminados estudos em duplicatas e, em seguida, aplicados os critérios de elegibilidade para os títulos e resumos, restando 19 estudos para a leitura completa. Após leitura completa, foram selecionados três ensaios clínicos controlados randomizados e três revisões sistemáticas com metanálise (Figura 1).

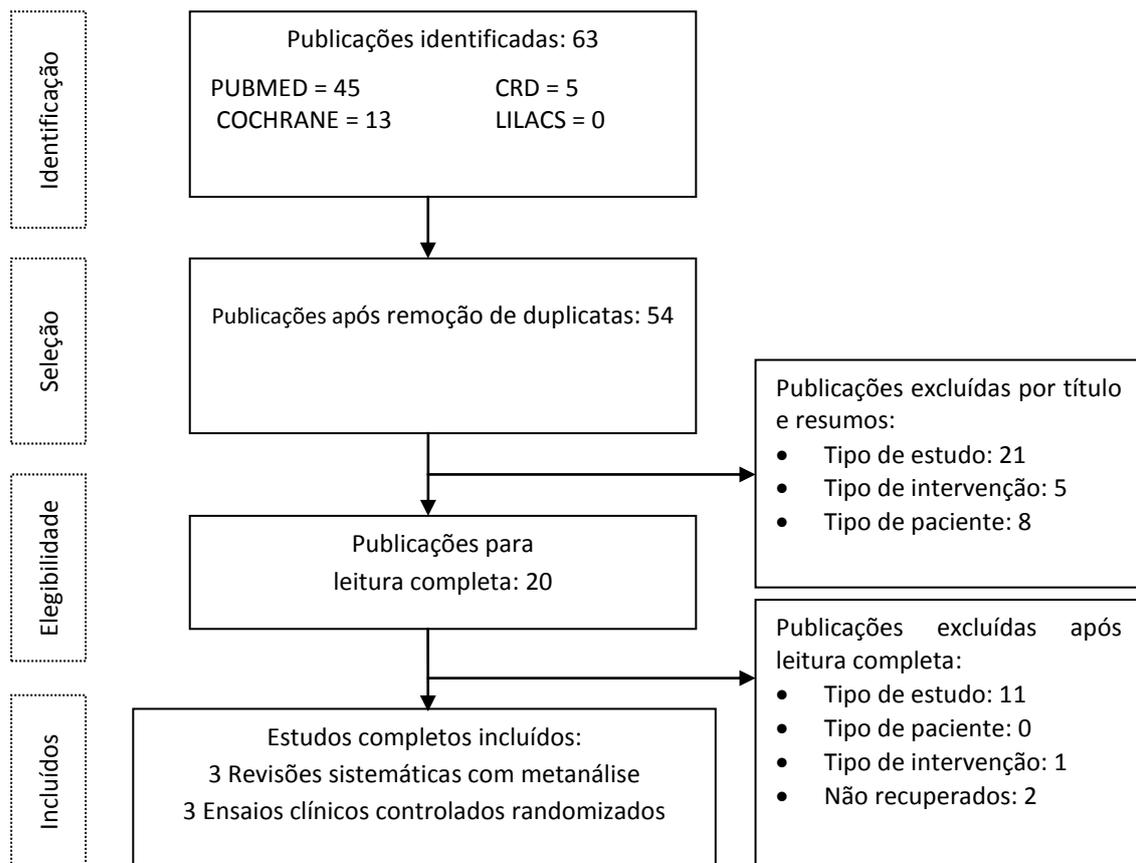


Figura 1. Fluxograma da seleção das revisões sistemáticas para a elaboração do PTC

6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Para a avaliação da qualidade da evidência, utilizou-se o modelo para avaliação da qualidade de revisão sistemática proposto por Guyatt *et al.*, 2008a (2008b, 2008c, 2008d), conforme critérios para avaliação da qualidade (**Adendo 2**). Revisões sistemáticas com metanálise, consideradas nível de evidência A, foram ponderadas de acordo com as limitações metodológicas dos ensaios clínicos primários, inconsistência dos resultados (heterogeneidade não explicada da metanálise), imprecisão dos resultados e alta probabilidade de viés de publicação. Dentre os desfechos avaliados, aquele considerado como crítico para o julgamento foi a melhora dos índices de atividade da doença – SLEDAI ou BILAG.

Uma sistematização da avaliação da qualidade das revisões sistemáticas pode ser visualizada no Quadro 9, e dos ensaios clínicos no Quadro 10. Para determinar a força da recomendação foram considerados o balanço entre eficácia e segurança, a qualidade do nível de evidência e o custo da intervenção.

A qualidade da evidência das revisões sistemáticas variou de muito baixa a moderada, sendo que a maioria apresentou muito baixa qualidade.

Para os ensaios clínicos randomizados, a qualidade da evidência variou de muito baixa a moderada.

Quadro 9. Parâmetros para avaliação da qualidade das revisões sistemáticas incluídas

ITENS/Estudos	Lan et al. (2012)	Borba et al. (2013)	Duxbury et al. (2013)
Evidência direta?	Sim	Sim	Sim
Limitações importantes nos estudos incluídos?	Sim	Não	Sim
Consistência dos resultados entre os estudos?	Não	Sim	Não
Precisão dos resultados adequada?	Não	Não	Não
Livre de viés de publicação?	Não	Sim	Não
Qualidade da evidência	D	B	D
Nível de recomendação	↓?	↓↓	↓?

A: alta qualidade, B: moderada qualidade, C: baixa qualidade e D: muito baixa qualidade.

↑↑: Forte a favor da tecnologia; ↓↓: Forte contra a tecnologia; ↑?: Fraca a favor da tecnologia

↓?: Fraca contra a tecnologia

Quadro 10. Parâmetros para avaliação da qualidade dos ensaios clínicos incluídos

ITENS/Estudos	Andrade-Ortega et al. (2010)	Merril et al. (2010) EXPLORER	Rovin et al. (2012) - LUNAR
Evidência direta?*	Sim	Sim	Sim
O estudo apresenta limitações importantes?*	Sim	Não	Não
Inconsistência?*	Sim	Não	Não
O estudo apresentou estimativa de precisão para os efeitos do tratamento?*	Não	Não	Não
Os desfechos são relevantes clinicamente?	Sim	Sim	Sim
Os potenciais conflitos de interesse foram declarados?	Sim, há conflito de interesse	Não	Sim, há conflito de interesses
Qualidade da evidência	D	B	B
Nível de recomendação	↓?	↑?	↑?

* Itens considerados para a avaliação GRADE

A: alta qualidade, B: moderada qualidade, C: baixa qualidade e D: muito baixa qualidade.

↑↑: Forte a favor da tecnologia; ↓↓: Forte contra a tecnologia; ↑? : Fraca a favor da tecnologia

↓? : fraca contra a tecnologia

7. RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS

Foram encontradas três revisões sistemáticas com metanálise e três ensaios clínicos randomizados que avaliaram o uso do rituximabe no tratamento adjuvante de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) refratário. Além disso, três ensaios clínicos randomizados foram selecionados, sendo que apenas Andrade-Ortega et al., 2010 comparou rituximabe a um composto ativo (ciclofosfamida). Os principais achados destes estudos estão resumidos nas Tabelas 3 e 4. Os resultados detalhados foram descritos no Adendo 1.

O uso adjuvante do rituximabe apresentou melhores resultados comparado à terapia padrão em apenas uma das três revisões sistemáticas incluídas, em todos os desfechos avaliados. Foi observado também melhora sorológica com o uso adjuvante de rituximabe comparado à terapia padrão em ambos os ensaios clínicos. Já Andrade-Ortega et al., 2010 não relatou diferenças entre o tratamento adjuvante com rituximabe ou ciclofosfamida.

Tabela 3. Resumo dos resultados dos principais desfechos avaliados nas revisões sistemáticas com metanálise, incluídas para avaliação da eficácia e segurança do uso do rituximabe no tratamento de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico

Estudos	Principais desfechos			
	Melhora no SLEDAI score	Melhora no BILAG score	Diminuição da dose de prednisona	Melhora da função renal
RIT + tratamento padrão vs. tratamento padrão				
Lan et al. (2012)*	Favorece RIT	Favorece RIT	Favorece RIT	Favorece RIT
Borba et al. (2013)	--	NS	--	--
Duxbury et al. (2013)	NS	NS	--	NS

RIT: rituximabe, NS: não significativa

* Sem grupo comparador (compara “antes e depois” do uso de rituximabe)

Tabela 4. Resumo dos resultados dos principais desfechos avaliados nos ensaios clínicos randomizados, incluídos para avaliação da eficácia e segurança do uso do rituximabe no tratamento de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico

Estudos	Principais desfechos			
	Melhora no SLEDAI score	Melhora no BILAG score	Melhora sorológica ↓ autoanticorpos ↑ complemento	Melhora da função renal
RIT + tratamento padrão vs. tratamento padrão				
Merril et al. (2010)	--	NS	Favorece RIT	--
Rovin et al. (2012)	--	--	Favorece RIT	NS
RIT + tratamento padrão vs. Ciclofosfamida + tratamento padrão				
Andrade-Ortega et al. (2010)	NS	--	NS	--

RIT: rituximabe, NS: não significante

7.1 Revisões Sistemáticas

Lan et al. (2012) conduziram uma revisão sistemática com metanálise para avaliar a eficácia e segurança do rituximabe no tratamento do lúpus eritematoso sistêmico. Foram incluídos 19 estudos observacionais e dois estudos clínicos randomizados (ECR). A metanálise foi aplicada apenas aos estudos observacionais, uma vez que os dados disponíveis dos ECR não eram suficientes para serem metanalisados. Esses estudos não apresentavam comparador, sendo então os resultados comparados entre antes e após a utilização de rituximabe. Foi aplicado teste de homogeneidade para avaliação dos desfechos. Os classificados como homogêneos (efeito sobre o BILAG score e proteinúria de 24h) foram metanalisados pelo modelo de efeitos fixos, enquanto os classificados como heterogêneos (efeito sobre o SLEDAI e efeito na dose de prednisona) pelo modelo de efeitos randômicos. Os resultados mostraram diferenças significantes entre os valores basais e valores após utilização de rituximabe quanto aos índices de atividade da doença – BILAG e SLEDAI, diminuição da dose de prednisona e na diminuição da proteinúria de 24 horas após o uso do rituximabe, quando comparado ao grupo controle. Os desfechos inicialmente considerados heterogêneos foram submetidos à análise de sensibilidade, com a exclusão de estudos de baixa qualidade, com novo teste evidenciando homogeneidade. A nova metanálise, agora

pelo modelo de efeitos fixos, confirmou a significativa diminuição do SLEDAI e da dose de prednisona após tratamento com rituximabe. Efeitos adversos foram registrados em 16,8% pacientes – infecção (63,1%), reação infusional aguda (18,9%), reação alérgica grave (9,9%), doença do soro (6,3%) e reação infusional tardia (1,8%).

Borba et al. (2013) avaliaram a eficácia e segurança de agentes biológicos, comparados a placebo, em pacientes adultos com LES que utilizaram tratamento padrão (prednisona, antimalárico e imussupressor). Os dados extraídos dos ECR foram combinados em metanálise através do modelo de efeitos randômicos. De 13 ECR selecionados, apenas dois avaliaram o uso do rituximabe na dose de 1000mg, administrado intravenosamente nos dias 1, 15, 168 e 182, para os seguintes desfechos: resposta clínica, BILAG score, área sob a curva ajustada no tempo do BILAG score, na semana 52, e mudança no SF-36 PCS (physical component summary) score, na semana 52. Os resultados da metanálise não mostraram diferenças significativas entre o rituximabe e o grupo placebo. Em relação à segurança, também não houve diferenças significativas quando comparados os grupos.

Duxbury et al. (2013) realizaram revisão sistemática e metanálise de estudos que avaliaram o uso do rituximabe em pacientes adultos com LES. Os resultados foram agrupados de acordo com o escore clínico utilizado na avaliação da atividade da doença – SLEDAI (n = 513) ou BILAG (n = 188), de maneira a minimizar a heterogeneidade. Para aqueles que avaliaram, especificamente, casos de nefrite lúpica (n = 201), utilizou-se, como critério de avaliação, marcadores de função renal. As porcentagens de resposta ao tratamento (parcial, completa e global) foram metanalisadas utilizando-se o modelo de efeitos randômicos. Considerando-se os intervalos de confiança de 95%, as taxas de resposta global ao tratamento com rituximabe foram similares entre os grupos que avaliaram a atividade da doença pelo SLEDAI ou BILAG. Não houve diferença significativa para melhora clínica e renal.

7.2 Ensaios Clínicos Randomizados

Os estudos a seguir foram incluídos nas revisões sistemáticas capturadas. Porém, devido à heterogeneidade nas metanálises e efeitos inconsistentes nos resultados, foram descritos com mais detalhes a seguir:

Andrade-Ortega et al. (2010) compararam, através de estudo multicêntrico, controlado, randomizado e aberto, a eficácia do rituximabe comparado à ciclofosfamida em pacientes com manifestações graves de lúpus eritematoso sistêmico. Dezenove pacientes lúpicos foram randomizados em dois grupos: um em que os pacientes receberam 1000mg de rituximabe IV nos dias 1 e 15, e outro cujos pacientes receberam de 750 a 1000mg de ciclofosfamida por mês, subcutânea, durante os seis primeiros meses, e após, trimestralmente até o fim do estudo. Ambos os grupos receberam terapia padrão com hidroxicloroquina e glicocorticoide e mostraram boa resposta clínica por meio da diminuição do índice de atividade da doença. Porém, esta foi mais rápida no grupo que recebeu rituximabe, que apresentou diferença estatisticamente significativa na diminuição do índice de atividade da doença a partir do quarto mês, enquanto que no grupo da ciclofosfamida essa diferença ocorreu apenas a partir do oitavo mês. Em relação aos parâmetros sorológicos da doença, não houve, entre os grupos, diferença significativa na diminuição dos autoanticorpos ou no aumento dos níveis séricos do complemento.

Merrill et al. (2010) recrutaram 257 participantes com lúpus em atividade moderada a grave, apesar do uso de corticosteroides e imunossupressor, em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego controlado com placebo, conhecido como o estudo EXPLORER. Os pacientes foram randomizados na taxa de 2:1 para receber rituximabe na dose de 1000mg ou placebo, ambos nos dias 1, 15, 168 e 182. Todos os pacientes também receberam dose de corticoesteróides conforme a gravidade da doença e mantiveram o uso do imunossupressor que faziam uso previamente. Nenhuma diferença significativa foi observada na resposta clínica global ou parcial entre os grupos, considerando-se o BILAG score. Entretanto, houve diferença estatisticamente significativa quando realizada análise em subgrupo de pacientes afroamericanos e hispânicos, que consistiam em, aproximadamente, um terço dos

pacientes do estudo. No que tange os parâmetros sorológicos, houve diferença significativa, favorecendo rituximabe, com diminuição do título de autoanticorpos e diminuição do complemento. Em relação à segurança, não houve diferença significativa no número de efeitos adversos e efeitos adversos graves entre os dois grupos.

O objetivo de Rovin et al. (2012) foi avaliar a eficácia e segurança do rituximabe na nefrite lúpica proliferativa, através de um estudo randomizado duplo-cego de fase III, conhecido como o estudo LUNAR. Para isso, foram selecionados 144 pacientes com episódio novo ou recaída de nefrite lúpica classe III ou IV, confirmada por biópsia renal. Randomizaram-se dois grupos na proporção de 1:1 para uso de placebo ou rituximabe 1000mg, ambos nos dias 1, 15, 168 e 182 e em associação com micofenolato mofetil e prednisona. Na 52ª semana pós-tratamento, não houve diferenças significativas nas taxas de melhora da função renal entre o grupo placebo e aquele que fez uso do rituximabe. Porém, houve diminuição estatisticamente significativa no título de autoanticorpos e no aumento dos níveis séricos do complemento, favorecendo rituximabe. O número de efeitos adversos e efeitos adversos graves foram semelhantes entre os grupos.

7.3 Avaliações de Tecnologias em Saúde

Não foram encontradas avaliações de tecnologia em saúde sobre o uso do rituximabe no tratamento de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, nas principais agências internacionais recomendadas nas Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos (2011), do Ministério da Saúde, e na Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Encontrou-se uma referência de avaliação de tecnologia em saúde sobre o uso do rituximabe no tratamento do lúpus eritematoso sistêmico na base de dados Centre for Reviews and Dissemination (CRD). Porém este estudo não foi recuperado.

8. RECOMENDAÇÕES

Embora o uso do rituximabe ainda não tenha sido aprovado pela ANVISA e outras agências regulatórias para o tratamento do lúpus eritematoso sistêmico, há inúmeros relatos do seu uso *off-label* em pacientes refratários a outros tratamentos.

As revisões sistemáticas incluídas neste PTC evidenciaram que o uso do rituximabe não apresentou eficácia clínica superior estatisticamente significativa quando comparado a esquemas que não utilizam rituximabe. Como demonstrado pelos dois principais estudos controlados e randomizados publicados até o momento, incluídos na busca deste PTC – os estudos EXPLORER e LUNAR.

Nesses estudos houve melhora dos marcadores sorológicos da doença – diminuição dos títulos de autoanticorpos e aumento do complemento sérico, que *não refletiu em eficácia clínica* significativamente maior do rituximabe frente ao tratamento padrão do LES (corticosteroide, hidroxicloroquina e imunossupressor). Um estudo comparou o uso adjuvante de rituximabe à ciclofosfamida e não verificou benefício adicional da associação. Ressalta-se que a ciclofosfamida está disponível no SUS por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

Apenas uma revisão sistemática mostrou benefício clínico com uso de rituximabe. Essa revisão, de muito baixa qualidade, incluiu estudos observacionais sem grupo comparador, tendo apresentado os resultados de “antes e depois” da utilização de rituximabe.

Não foi possível avaliar o perfil de segurança do rituximabe adequadamente, uma vez que na maioria dos estudos este agente foi utilizado como medicamento adicional ao tratamento padrão. Entretanto, não foram observados eventos adversos significativos, não esperados, quando comparados os grupos que usaram e que não usaram rituximabe, indicando que ele possa ser um medicamento seguro.

Considerando a muito baixa qualidade da evidência, o fato de o rituximabe não ter indicação em bula para uso por pacientes com lúpus, os resultados dos estudos disponíveis até o momento, e o elevado custo de tratamento com rituximabe,

recomenda-se fortemente contra o seu uso no tratamento de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHEARN, J. M. et al. Biomarkers for systemic lupus erythematosus. **Transl Res**, v. 159, n. 4, p. 326-42, 2012. ISSN 1878-1810.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Consulta de bulas de medicamentos. Bula do medicamento MabThera®. Disponível:<[http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM\[34161-1-0\].pdf](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM[34161-1-0].pdf)>. Acesso: 03 de dezembro de 2014a.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Preços Máximos De medicamentos por Princípio Ativo. Disponível:<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/3a5b0e804646b72ca7e6bfec1b28f937/LISTA+CONFORMIDADE_2014-11-20.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso: 30 de dezembro de 2014b.

Andrade-Ortega L, Irazoque-Palazuelos F, López-Villanueva R, Barragán-Navarro Y, Bourget-Pietrasanta F, Díaz-Ceballos Mde L et al. Efficacy of rituximab versus cyclophosphamide in lupus patients with severe manifestations. A randomized and multicenter study. **Reumatol Clin**. 2010 Sep-Oct;6(5):250-5.

APOSTOLIDIS, S. A. et al. The dysregulation of cytokine networks in systemic lupus erythematosus. **J Interferon Cytokine Res**, v. 31, n. 10, p. 769-79, 2011. ISSN 1079-9907.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINFOMA E LEUCEMIA (ABRALE). Os Linfomas: Linfoma de Hodgkin e Linfoma Não-Hodgkin. Manuais da ABRALE. Disponível em: <www.abrale.org.br>. Acesso: 30 de dezembro de 2014.

Barber, C *et al.* Infections in the lupus patient: perspectives on prevention. **Curr Opin Rheumatol**. Jul;23(4):358-65, 2011.

BORBA *et al.* Consenso de Lúpus Eritematoso Sistêmico. **Rev Bras Reumatol**, v. 48, n.4, p. 196-207, jul/ago, 2008.

BORBA, E. F. et al. Clinical and immunological features of 888 Brazilian systemic lupus patients from a monocentric cohort: comparison with other populations. **Lupus**, v. 22, n. 7, p. 744-9, 2013. ISSN 0961-2033.

Borba HH, Wiens A, de Souza TT, Correr CJ, Pontarolo R. Efficacy and safety of biologic therapies for systemic lupus erythematosus treatment: systematic review and meta-analysis. **BioDrugs**. 2014 Apr;28(2):211-28.

BORCHERS, A. T. et al. The geoepidemiology of systemic lupus erythematosus. **Autoimmun Rev**, v. 9, n. 5, p. A277-87, 2010. ISSN 1568-9972.

BRASIL. Portaria nº 100 - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico. Ministério da Saúde. Brasília. 2013. Disponível:<http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0100_07_02_2013.html> Acesso: 30 de dezembro de 2014.

CRISPIN, J. C. et al. Expression of CD44 variant isoforms CD44v3 and CD44v6 is increased on T cells from patients with systemic lupus erythematosus and is correlated with disease activity. **Arthritis Rheum**, v. 62, n. 5, p. 1431-7, 2010. ISSN 0004-3591.

CUI, Y.; SHENG, Y.; ZHANG, X. Genetic susceptibility to SLE: recent progress from GWAS. **J Autoimmun**, v. 41, p. 25-33, 2013. ISSN 0896-8411.

DATASUS. Mortalidade Lúpus Eritematoso Disseminado (Sistêmico). Brasília. Disponível: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def> Acesso: 30 de dezembro de 2014.

Duxbury B, Combescure C, Chizzolini C. Rituximab in systemic lupus erythematosus: an updated systematic review and meta-analysis. **Lupus**. 2013 Dec;22(14):1489-503.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Disponível em: <<http://www.fda.gov>>. Acesso: 30 de dezembro de 2014.

FREIRE, E. A. M *et al.* Assessment measures in systemic lupus erythematosus. **Rev. Bras. Reumatol.**, v. 51, n. 1, p. 75-80, 2011. ISSN 0482-5004.

GOODMAN; GILMAN. **The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 12ed. McGrallHill Edition, p.1811-1821, 2011.

GUYATT, G.H. *et al.* GRADE: going from evidence to recommendations. **BMJ**, v.336, n. 7652, p.1049-1051, May 10 2008a. ISSN 0959-8146.

GUYATT, G.H. *et al.* GRADE: Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. **BMJ**, v.336, n.7654, p.1170–1173, May 24 2008b. ISSN 0959-535x.

GUYATT, G.H. *et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. **BMJ**, v.336, n.7650, p.924–926, Apr 26 2008c. ISSN 0959-8146.

GUYATT, G.H. *et al.* GRADE: what is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? **BMJ**, v.336, n.7651, p.995–999B, May 3 2008d. ISSN 0959-8146.

HEPBURN, A. L. The LE cell. **Rheumatology (Oxford)**, v. 40, n.7, p. 826 - 827, 2001. ISSN 1462-0324.

HOCHBERG, M. C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**, v. 40, n. 9, p. 1725, 1997. ISSN 0004-3591 (Print)0004-3591.

JAKES, R. W *et al.* Systematic review of the epidemiology of systemic lupus erythematosus in the Asia-Pacific region: prevalence, incidence, clinical features, and mortality. **Arthritis Care Res (Hoboken)**, v. 64, n. 2, p. 159-68, 2012. ISSN 2151-464x.

KIROU, K.A; BOUMPAS, D.T. Systemic glucocorticoid therapy in systemic lupus erythematosus. **Dubois' Lupus Erythematosus**. Senventh Edition, p1175-97, 2007.

LAM, G. K; PETRI, M. Assessment of systemic lupus erythematosus. **Clin Exp Rheumatol**, v. 23, n. 5 Suppl 39, p. S120-32, 2005. ISSN 0392-856X (Print)0392-856x.

Lan L, Han F, Chen JH. Efficacy and safety of rituximab therapy for systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. **J Zhejiang Univ Sci B**. 2012 Sep;13(9):731-44.

Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. **Arthritis Rheum**. 2010 Jan;62(1):222-33.

Mosca, M *et al*. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. **Ann Rheum Dis**. Jul;69(7):1269-74, 2010.

MOSTELLER, R. D. Simplified calculation of body-surface area. *New England Journal of Medicine*, v. 317, n. 17, p. 1098-1098, Oct 22, 1987. ISSN 0028-4793.

NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI). U.S. Department of Health and Human Services. What You Need To Know About: Non-Hodgkin Lymphoma. National Institutes of Health. 2007. 46p. Disponível em <<http://cancer.gov/cancertopics/wyntk/non-hodgkin-lymphoma.pdf>>. Acesso: 03 de dezembro de 2014.

Organização Pan-Americana da Saúde, 2011. "Boas práticas de farmacovigilância para as Américas". Rede PAHRF Documento Técnico Nº 5. Washington, D.C.: OPAS , 2011.

RAHMAN, A; ISENBERG, D. A. Systemic lupus erythematosus. **N Engl J Med**, v. 358, n. 9, p. 929-39, 2008. ISSN 0028-4793.

RAMOS, K.A; FERREIRA, A. S. D. Análise da demanda de medicamentos para uso off label por meio de ações judiciais na Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. **R. Dir. sanit.**, São Paulo, v. 14, n. 1, p. 98-121, mar./jun. 2013

Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. **Arthritis Rheum**. 2012 Apr;64(4):1215-26.

RUS V *et al*. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. **Dubois lupus erythematosus**. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, p. 34-44, 2007.

Symmons D.P *et al*. The incidence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: results from the Norfolk Arthritis Register. **Br J Rheumatol**. n.33, p.735-39, 1994.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. Lúpus. Comissão de Lúpus. São Paulo. 22p.2011. Disponível:<http://www.reumatologia.com.br/PDFs/LES_Cartilha_PDF_COMPLETO_2011.pdf> Acesso: 30 de dezembro de 2014.

STRAND, V *et al.* Limitations of current treatments for systemic lupus erythematosus: a patient and physician survey. **Lupus**, v. 22, n. 8, p. 819-26, 2013. ISSN 0961-2033.

TOKUNAGA, M *et al.* Efficacy of rituximab (anti-CD20) for refractory systemic lupus erythematosus involving the central nervous system. **Ann Rheum Dis**. n.66, p.470-475, 2007. doi: 10.1136/ard.2006.057885

TSOKOS, G. C. Systemic lupus erythematosus. **N Engl J Med**, v. 365, n. 22, p. 2110-21, 2011. ISSN 0028-4793.

VILAR, M. J. P. et al. Incidence of systemic lupus erythematosus in Natal, RN, Brazil. **Rev. Bras. Reumatol.**, v. 43, n. 6, p. 343-346, 2003. ISSN 0482-5004.

YEE, C. S *et al.* Assessment of disease activity and quality of life in systemic lupus erythematosus - New aspects. **Best Pract Res Clin Rheumatol**, v. 23, n. 4, p. 457-67, 2009. ISSN 1521-6942.

YEE, C. S *et al.* The use of Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2000 to define active disease and minimal clinically meaningful change based on data from a large cohort of systemic lupus erythematosus patients. **Rheumatology (Oxford)**, v. 178, n. 5, p. 982-988, 2011. ISSN 1462-0324.

ADENDO 1- RESULTADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Tabela 1A. Resultados das revisões sistemáticas que avaliaram o uso do rituximabe no tratamento de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. *Continua.*

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%)
Borba et al. (2014)	Revisão sistemática com metanálise 13 ECR que avaliaram a eficácia e segurança de agentes biológicos versus placebo em pacientes com LES: 2 ECR rituximabe x placebo N=401 4 ECR belimumabe x placebo 7 ECR outros biológicos x placebo Dose do rituximabe: 1000mg, IV, nos dias 1, 15, 168 e 182	Eficácia do rituximabe	p-valor < 0,05 favorece RIT
		Resposta clínica	RR: 1,16 (0,90 – 1,49) p-valor = 0,25
		BILAG C score	RR: 1,15 (0,76 – 1,73) p-valor = 0,52
		AUCMB of the BILAG score, semana 52	RR: 0,10 (-0,85 – 1,04) p-valor = 0,84
		Mudança em SF-36, semana 52	RR: 1,24 (-3,61 – 6,08) p-valor = 0,62
		Segurança do rituximabe	p-valor < 0,05 favorece RIT
		Evento adverso grave	RR: 0,94 (0,72 – 1,23) p-valor = 0,26
		Morte	RR: 2,78 (0,48 – 16,27) p-valor = 0,26
		Infecções	RR: 0,80 (0,50 – 1,29) p-valor = 0,36
		Reações infusionais	RR: 1,01 (0,76 – 0,95) p-valor = 0,95
Eventos adversos associados à retirada do tratamento	RR: 0,71 (0,38 – 1,34) p-valor = 0,29		
Limitações: Embora os estudos incluídos pela revisão tenham apresentado qualidade de moderada a alta (pelo menos 3 pontos na escala de Jadad) e baixo risco de viés, foram utilizados apenas 2 ECR para avaliação da eficácia e segurança do rituximabe.			

RIT - rituximabe

Tabela 1A. Resultados das revisões sistemáticas que avaliaram o uso do rituximabe no tratamento de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. *Continuação*

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%)
Lan et al. (2012)	Revisão sistemática com metanálise 19 estudos observacionais N = 611 2 ECR N = 401 Dose do rituximabe variou entre os estudos - 375mg/m ² x 4 semanas - 0,5 - 1,0g x 2 infusões Os resultados referem-se a comparação “antes e depois” do uso de rituximabe.	Eficácia	p-valor < 0,05 favorece RIT
		BILAG	WMD: 9,91 (8,70 – 11,13) p-valor < 0,00001
		SLEDAI	WMD: 9,06 (5,20 – 12,91) p-valor < 0,00001
		SLEDAI (após análise de sensibilidade)	WMD: 7,97 (5,91 – 10,03) p-valor < 0,00001
		Dose de prednisona	WMD: 16,58 (4,67 – 28,48) p-valor = 0,006
		Dose de prednisona (após análise de sensibilidade)	WMD: 15,72 (11,71 – 19,72) p-valor < 0,00001
	Proteinúria de 24 horas	WMD: 2,31 (1,69 – 2,93) p-valor < 0,00001	

Limitações: A pesquisa apresenta-se limitada a uma base de dados ampla e duas restritas. São incluídos, em sua maioria, estudos de baixa qualidade, não controlados e não randomizados. Quando comparado os resultados dos estudos observacionais com os ECR, observa-se grande imprecisão.

		Eficácia	
Duxbury et al. (2013)	Revisão sistemática com metanálise 30 estudos incluídos N = 1243 Apenas 2 ECR Agrupamento e avaliação dos estudos de acordo com desfecho utilizado: - melhora no BILAG - melhora no SLEDAI - melhora da função renal	BILAG	
		Resposta completa	46,7% (36,8 – 56,8)
		Resposta parcial	37,9% (30,6 – 45,8)
		Resposta global	82,8% (73,0 – 89,6)
		SLEDAI	
		Resposta completa	56,6% (23,4 – 78,1)
		Resposta parcial	30,9% (18,9 – 46,0)
		Resposta global	77,1% (68,3 – 84,1)
		Avaliação renal	
		Resposta completa	36,1% (25,2 – 48,6)
Resposta parcial	37,4% (28,5 – 47,3)		
Resposta global	72,1% (64,3 – 78,8)		

Limitações: São incluídos, em sua maioria, estudos de baixa qualidade, não controlados e não randomizados. Quando comparado os resultados dos ensaios open-label com os ECR, observa-se grande imprecisão. Não apresenta o resultado em risco relativo.

RIT - rituximabe

Tabela 2A. Resultados dos ensaios clínicos randomizados que avaliaram o uso do rituximabe no tratamento de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados	
Merril et al. (2010)	Estudo multicêntrico, duplo cego, controlado por placebo	Melhora no BILAG	p < 0,05 favorece RIT	
		Todos os pacientes	28,4 % vs. 29,6% p = 0,9750	
		Afroamericanos e hispânicos	15,7% vs. 33,8% p = 0,0408	
		Marcadores sorológicos	p < 0,05 favorece RIT	
EXPLORER	Intervenção: RIT (n=169) vs. Placebo (n=88)	Diminuição do anti-DNA	76% vs. 55% p = 0,006	
Aumento de C3		129% vs. 114% p = 0,0029		
Aumento de C4		173% vs. 115% p = 0,0045		
Tempo de acompanhamento de 78 semanas				
Limitações: não apresentou estimativa de precisão para os desfechos avaliados.				
Rovin et al. (2012)	Estudo de fase III, duplo cego, controlado por placebo	Resposta renal, na semana 52	p < 0,05 favorece RIT	
		Completa	30,6% vs. 26,4% p = 0,55	
		Parcial	15,3% vs. 30,6% p = 0,36	
LUNAR	Intervenção: RIT (n=77) vs. Placebo (n=77)	Resposta renal, na semana 78	p < 0,05 favorece RIT	
Tempo de acompanhamento de 78 semanas		Completa	47,9% vs. 52,1% p = 0,72	
Limitações: não apresentou estimativa de precisão para os desfechos avaliados.				
Andrade-Ortega et al. (2010)	Estudo multicêntrico, aberto, controlado		p < 0,05 favorece RIT	
		Pacientes com manifestações graves de LES	SLEDAI, após 12m	3 vs. 2 p = 0,80
		Intervenção: RIT (n=10) vs. ciclofosfamida (n=9)	Anti-DNA	164,9 vs. 165,7 p = 0,789
		Tempo de acompanhamento de 12 meses	C3	89,4 vs. 86,44 p = 0,933
Limitações: Estudo não foi cego. Recrutou número pequeno de pacientes. Não apresentou estimativa de precisão para os desfechos avaliados.				

ADENDO 2 - CRITÉRIOS PARA A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE

Domínios para avaliar a qualidade e a força da evidência segundo o sistema GRADE

Domínio	Descrição	Pontuação
Qualidade da evidência		
Limitações dos estudos	<ul style="list-style-type: none"> Randomização inadequada da sequência de randomização e/ou falta de sigilo da lista de randomização; Ausência de cegamento de pacientes, profissionais de saúde e/ou avaliadores, em particular para desfechos definidos subjetivamente; Análise não segue o princípio de intenção de tratar; Perdas substanciais de seguimento – mais de 20%; Interrupção precoce por benefício. 	Se houver limitações, o estudo perde 1 ponto
Consistência dos resultados	<ul style="list-style-type: none"> As estimativas do efeito do tratamento não devem variar muito (heterogeneidade ou variabilidade nos resultados); Se existir heterogeneidade os investigadores devem ser capazes de identificar uma plausível explicação. 	Se os resultados forem consistentes, somar 1
Evidência direta/indireta	<ul style="list-style-type: none"> A evidência é indireta quando a questão sendo abordada não é respondida diretamente pelos estudos disponíveis seja por diferenças na população, nas intervenções, comparações ou desfechos. 	Se a evidência for direta, somar 1
Precisão	Há imprecisão quando: <ul style="list-style-type: none"> Poucos eventos clínicos são observados e os intervalos de confiança são largos; O intervalo de confiança engloba efeito em duas direções (efeito e não efeito). 	Se os resultados forem precisos, somar 1
Viés de publicação	Os principais itens a considerar quanto ao viés de publicação são: <ul style="list-style-type: none"> Gráfico de funil (<i>funnel plot</i>) e sua análise visual ou através de teste estatístico; Realização de buscas mais completas e exaustivas. 	Se ausente, ou provavelmente ausente, somar 1
Força da recomendação		
Balanco entre benefícios e malefícios	Quanto maior a diferença entre os efeitos desejáveis e indesejáveis, maior a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada. Quanto mais estreito o gradiente, maior a probabilidade de que uma recomendação fraca seja garantida.	
Qualidade da evidência	Quanto maior a qualidade da evidência, maior a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada.	
Valores e preferências	Os valores e as preferências dos pacientes, médicos ou sociedade variam, e quanto maior a incerteza nos valores e preferências, maior a probabilidade de que uma recomendação fraca seja feita.	
Custos	Quanto maior os custos de uma intervenção menor a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada.	

Representação da qualidade da evidência e força da recomendação

Qualidade da evidência			Força da recomendação		
Alta qualidade	++++	A	Forte a favor da tecnologia	↑↑	1
Moderada qualidade	+++	B	Forte contra a tecnologia	↓↓	1
Baixa qualidade	++	C	Fraca a favor da tecnologia	↑?	2
Muito baixa qualidade	+	D	Fraca contra a tecnologia	↓?	2