



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

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NAT-FEDERAL Nº 0659/2018

Rio de Janeiro, 08 de agosto de 2018.

Processo nº 5012091-38.2018.4.02.5101,
ajuizado por [REDACTED]
[REDACTED], representado por [REDACTED]
[REDACTED]

O presente parecer visa atender a solicitação de informações técnicas da 8ª Turma Recursal – 3º Juiz Relator, quanto ao medicamento **Cloridrato de Valganciclovir 450mg** (Valcyte®).

I – RELATÓRIO

1. De acordo com laudo médico do Hospital Federal dos Servidores do Estado (Evento: 1_OUT2, págs. 24/25), emitido em 18 de junho de 2018, pela pediatra [REDACTED] (CREMERJ [REDACTED]), o Autor apresentou alteração do teste do olhinho logo após o nascimento. Avaliação oftalmológica posterior mostrou alteração ocular grave com **vitreíte** importante e **hemorragia vítrea** em ambos os olhos. Durante investigação diagnóstica, a ultrassonografia transfontanela evidenciou calcificações cerebrais. Apresentou sorologia IgM e IgG positivas para citomegalovírus (CMV) e PCR (detecção de ácido nucleico viral pela reação em cadeia da Polimerase) viral na urina qualitativo em duas ocasiões também positivos para o **CMV**. Desta forma, estabeleceu-se o diagnóstico de **infecção congênita pelo CMV com comprometimento do sistema nervoso central e dos olhos**. Nova avaliação oftalmológica em 15/05/18 evidenciou hemorragias retinianas difusas e áreas de **retinite** necrozante com envolvimento do nervo óptico, achados compatíveis com infecção pelo **CMV** com importante comprometimento da visão. Internado em 17/05/18 no setor de pediatria do referido hospital para iniciar tratamento com antiviral específico. Avaliação auditiva com potencial evocado auditivo de tronco encefálico em 23/05/18 normal, sem comprometimento da audição. É recomendado o tratamento por seis meses com antiviral com ação contra o CMV. Os medicamentos mais indicados são o Ganciclovir e o **Valganciclovir**. Foi informado que, para realizar o Ganciclovir, a criança precisa estar internada e submeter-se a colocação de um cateter venoso de duração mais prolongada, a fim de evitar repetidas punções venosas. A permanência prolongada do paciente em ambiente hospitalar e com dispositivo invasivo aumenta o risco de morbimortalidade por infecção relacionada à assistência a saúde. Além disso, sua absorção é muito pequena, sendo necessário infundir a medicação por via venosa durante 42 dias com o paciente internado (tempo máximo preconizado na literatura para o tratamento da infecção congênita com essa medicação). Foi destacado que o Autor poderia ser tratado no domicílio com o Valganciclovir, diminuindo os custos e os riscos de uma internação hospitalar. O mesmo também é aprovado pela ANVISA para o tratamento de **retinite** em paciente imunocomprometidos, o Autor apresenta **retinite bilateral**. Mesmo após a suspensão do antiviral, o vírus pode voltar a replicar e a criança evoluir com alteração neurológica e surdez. A literatura mundial preconiza o tratamento da infecção congênita grave pelo **CMV** com a prodroga do Ganciclovir – o **Valganciclovir**, que é um antiviral dado por via oral sem a necessidade de manter o paciente internado. O uso deste medicamento por 06 meses, em crianças com infecção congênita pelo **CMV** mostrou melhor desenvolvimento neurológico,

NÚCLEO DE APOSSORIA TÉCNICA/SJ/SES



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

auditivo e da linguagem aos dois anos de idade, quando comparado ao tratamento por apenas 06 semanas com o Ganciclovir. O Autor pesa 4kg e considerando o ganho ponderal esperado para a idade de 700g/mês no primeiro trimestre de vida e de 600mg/mês no segundo trimestre de vida e da posologia do Valganciclovir de 16mg/kg de 12/12 horas, uma caixa do medicamento será suficiente. O Autor já iniciou tratamento com o Ganciclovir venoso (fará 42 dias) e deverá completar o tratamento com **Valganciclovir** (04 meses e meio).

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. A Política Nacional de Medicamentos e a Política Nacional de Assistência Farmacêutica estão dispostas, respectivamente, na Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017 e na Resolução nº 338/CNS/MS, de 6 de maio de 2004.
2. A Portaria de Consolidação nº 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, alterada por diversas publicações, sendo a mais recente a Portaria GM nº 740, de 27 de março de 2018, dispõe, também, sobre as normas para o financiamento da assistência farmacêutica, promovendo a sua organização em três componentes: Básico, Estratégico e Especializado.
3. A Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, cuja alteração mais recente foi estabelecida pela Portaria GM nº 702, de 21 de março de 2018, considera, inclusive, as normas de financiamento e de execução dos Componentes Básico e Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do SUS.
4. A Deliberação CIB-RJ nº 1.589, de 09 de fevereiro de 2012 relaciona os medicamentos disponíveis no âmbito do Estado do Rio de Janeiro e/ou Municípios definindo a Relação Estadual dos Medicamentos Essenciais (REME-RJ).
5. A Deliberação CIB-RJ nº 2.661, de 26 de dezembro de 2013 dispõe sobre as normas de financiamento e de execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) no âmbito do SUS no Estado do Rio de Janeiro e, em seu artigo 3º, estabelece o Elenco Mínimo Obrigatório de Medicamentos Essenciais do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no Estado do Rio de Janeiro.
6. A Resolução SMS nº 2177 de 19 de agosto de 2013, definiu o seu elenco de medicamentos da rede municipal de saúde, incluindo aqueles destinados aos programas de saúde oficiais (HIV/AIDS, Tuberculose, Saúde Mental, etc), vacinas, saneantes e correlatos, a saber, Relação Municipal de Medicamentos Essenciais no âmbito do Município do Rio de Janeiro (REMUME-RIO), em consonância com as legislações supramencionadas.

DA PATOLOGIA

1. **Vitreíte** ou inflamação do corpo vítreo, é caracterizada pela presença de células inflamatórias e exsudato proteico na cavidade vítrea. É uma característica constante na inflamação intraocular do segmento posterior, e pode estar localizada no vítreo anterior em casos de inflamação intraocular do segmento anterior. Os sintomas são moscas volantes e visão reduzida. Dentre os sinais está o infiltrado inflamatório na cavidade vítrea.



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURÍDICA
NÚCLEO DE APOIAMENTO TÉCNICO EM AÇÕES DE SAÚDE

Pode estar associada a doenças sistêmicas como sarcoidose, esclerose múltipla, ou mesmo ser idiopática¹.

2. Humor Vitreo é uma substância viscosa e transparente, que preenche a porção entre o cristalino e a retina. A **Hemorragia Vitrea** é um sangramento para dentro do humor vitreo. A incidência de Hemorragia Vitrea espontânea é de aproximadamente sete casos por 100.000 habitantes. Há inúmeros fatores predisponentes para essa hemorragia: pode estar associada a traumatismo e pode também estar associada a algumas doenças hematológicas, incluindo a anemia aplástica, a leucemia e a policitemia. Uma hemorragia muito grande poderia obstruir a visão por completo. Pode levar dias, meses ou até mesmo anos, para reabsorver o sangue, conforme a quantidade de sangue presente. Se o olho não elimina o sangue vitreo adequadamente dentro de um espaço de tempo razoável, uma vitrectomia pode ser a solução recomendada².

3. O **Citomegalovírus (CMV)** é um vírus que comumente infecta pessoas de todas as idades, raças e grupos étnicos, pessoas de diferentes contextos socioeconômicos, culturais e geográficos. Embora a maioria das infecções por CMV são assintomáticas ou causam doenças leves, em recém-nascidos e crianças imunodeprimidas, o vírus pode causar doença grave. CMV é um membro da família Herpesvirus, juntamente com Epstein-Barr (EBV); vírus herpes simplex (HSV); vírus varicela-zoster (VZV) e herpesvírus humano (HHV). A infecção causada pelo citomegalovírus, também conhecida como doença de inclusão citomagalógica é adquirida intra-útero por via transplacentária, diferente da perinatal que, acontece durante a passagem pelo canal de parto infectado ou pelo aleitamento. A maioria é assintomática quando apenas 10 a 15% mostram-se com sintomas ao nascimento. Nos recém-nascidos gravemente infectados, a mortalidade pode chegar a 30%. A transmissão pode ocorrer durante o parto, o aleitamento materno ou por transfusão sanguínea. Os sinais neurológicos não são específicos em 53% dos casos, observando-se microcefalia, podendo os recém-nascidos apresentar quadro de hipotonia com sonolência (27%), dificuldade de sucção (19%), espasticidade, hemiparesia ou convulsões (7%). Outros sinais também podem ser observados como: Coriorretinite, problemas pulmonares, esplenomegalia e baixo peso ao nascimento. A infecção pelo CMV pode desenvolver-se em algum estágio da gravidez e pode continuar após o nascimento. Crianças que apresentam sintomas clínicos compatíveis com infecção por CMV deverão ser periodicamente avaliadas quanto à audição e visão, na intenção de prevenir perda auditiva e alterações no desenvolvimento. Há evidência que recém-nascidos com clínica de CMV, em uso de ganciclovir pode prevenir perda auditiva e alterações no desenvolvimento, bem como a melhora em quadros de hepatite colestática. Atualmente pesquisadores sugerem menor tempo de tratamento na remissão da doença com Ganciclovir EV seguidos por Valganciclovir oral na dose de 15 a 18mg/Kg dose única diária (USA), indicado no tratamento e profilaxia da retinite por CMV e pacientes imunodeprimidos.

¹FORRESTER J.V., OKADA A.A., BENEZRA D., et al., Posterior Segment Intraocular Inflammation Guidelines, 1998, Kugler Publications. Disponível em <<https://books.google.com.br/books?id=K05FKkLROe8C&pg=PA97&lpg=PA97&dq=vitreitis+definition&source=bi&ots=kPJO9Aiaiq&sig=OrVZSOkz4W6xVDRIIOuDcv5sxJc&hi=pt-BR&sa=X&ved=0ahUKEwjUhcGij-7LAhV0jZAKHwXSA3kQ6AEIRzAJ>>. Acesso: 07 ago. 2018.

²CÂMARA, GEYSA. Hemorragia Vitrea. Projeto Teste o Olhinho PET-Medicina – UFC. Disponível em: <http://www.testedoolhinho.ufc.br/informa/hemorragia_vitrea.html>. Acesso em: 07 ago. 2018.

³PALHARES, Durval Batista; XAVIER, Paula Cristhina Niz. Citomegalovirose Neonatal. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/src/uploads/2015/02/Citomegalovirose_neonatal.pdf>. Acesso em: 07 ago. 2018.



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURÍDICA
NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO EM AÇÕES DE SAÚDE

4. **Retinite** é a inflamação da retina. Raramente limita-se a retina, mas frequentemente está associada com doenças da coróide (coriorretinite) e do disco óptico (neurorretinite)⁴.

DO PLEITO

1. O **Cloridrato de Valganciclovir** (Valcyte[®]) é um medicamento antiviral que, após ser administrado por via oral, é rapidamente convertido para Ganciclovir, o qual inibe a replicação dos vírus do herpes, *in vitro* e *in vivo*. É indicado para o tratamento de retinite por CMV em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e como profilaxia da doença por CMV em pacientes adultos e pediátricos receptores de transplante de órgãos sólidos (TOS) de risco alto (D+/R-) a risco moderado (D+/R+ ou D-/R+)⁵.

III – CONCLUSÃO

1. Ressalta-se que o medicamento **Valganciclovir** é comercializado somente na apresentação de comprimido de 450mg, conforme seu registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Foi pleiteado (Evento: 1_INIC1, pág. 17) e indicado pela médica assistente (Evento: 1_OUT2, págs. 24/25) o medicamento na apresentação comercial de 450mg de modo a ser manipulado para a obtenção da solução oral na concentração de 16mg/Kg/dose.

2. Nesse sentido, cabe esclarecer que pacientes pediátricos (lactentes e crianças) são denominados órfãos terapêuticos, em razão do reduzido arsenal terapêutico destinado a eles. Na prática pediátrica, com certa frequência, há necessidade de se administrar princípios ativos que se encontram disponíveis apenas sob a forma de formulações farmacêuticas em concentrações e/ou formas farmacêuticas destinadas a adultos. A solução encontrada pelos profissionais de saúde que não apresentam concentrações nem formas farmacêuticas adequadas à pediatria são as preparações extemporâneas obtidas a partir de formulações farmacêuticas existentes, em geral através de clivagem e/ou trituração de comprimidos, abertura de cápsulas ou diluição de líquidos orais disponíveis em concentrações elevadas⁶.

3. Elucida-se que embora o medicamento pleiteado **Cloridrato de Valganciclovir 450mg** (Valcyte[®]) apresenta indicação clínica, que consta em bula⁵, para o tratamento de retinite por CMV em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), e a médica assistente relata em documento médico (Evento: 1_OUT2, págs. 24/25) que o Autor apresenta a referida patologia retinite, porém apresenta infecção congênita pelo citomegalovírus (CMV).

4. Informa-se que medicamento pleiteado **Cloridrato de Valganciclovir 450mg** (Valcyte[®]) possui indicação clínica, que não consta em bula⁵, para o tratamento do quadro clínico que acomete o Autor – infecção congênita pelo citomegalovírus (CMV),

⁴ BVS – Biblioteca Virtual em Saúde. Descrição de Retinite. Disponível em: <http://decs.bvs.br/cgi-bin/wxis1660.exe/decsserver/?IscScript=..cgi-bin/decsserver/decsserver.xis&previous_page=homepage&task=exact_term&interface_language=p&search_language=p&search_exp=Retinite>. Acesso em: 07 ago. 2018.

⁵ Bula do medicamento Valganciclovir (Valcyte[®]) por Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Disponível em: <

http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=21310202017&pIdAnexo=9968854>. Acesso em: 07 ago. 2018.

⁶ MARINHO, Rafaella Nayara Andrade; CABRAL, Cynthia Hatsue Kitayama. Estudo da adaptações de Formulações Farmacêuticas em um Hospital Universitário Pediátrico. Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo v.5 n.3 12-17 Jul./set. 2014. Disponível em: <<http://www.sbrafh.org.br/rbfhss/public/artigos/2014050303000586BR.pdf>>. Acesso em: 07 ago. 2018.



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURÍDICA
NÚCLEO DE APOIAMENTO TÉCNICO EM AÇÕES DE SAÚDE

conforme descrito em documentos médicos. Nesses casos, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) caracteriza o uso como "off label".

5. O uso **off-label** é, por definição, não autorizado por uma agência reguladora (no Brasil a ANVISA), ou seja, **não tem aprovação em bula para o tratamento de determinada patologia**. Porém **isso não implica que seja incorreto**. Em geral, esse tipo de prescrição é motivado por uma analogia da patologia do indivíduo com outra semelhante, ou por base fisiopatológica, que o médico acredite que possa vir a beneficiar o paciente. A classificação de uma indicação como *off label* pode variar temporalmente e de lugar para lugar⁷.

6. Até o momento, Ganciclovir e sua pró-droga **Valganciclovir** são os dois antivirais licenciados para o tratamento da infecção pelo citomegalovírus CMV. Entretanto, seu uso é limitado pela potencial toxicidade. Embora o tratamento da infecção congênita sintomática ainda seja motivo de debates, existem evidências de que o tratamento antiviral possa trazer benefícios em curto prazo nos quadros de síndrome sepsis-like viral, pneumonite e trombocitopenia grave refratária. Essas manifestações geralmente são encontrados nos RN gravemente enfermos. A estabilização ou melhora do prognóstico auditivo ao longo dos anos seria o objetivo principal do uso do antiviral, uma vez que a perda auditiva pode aparecer após o período neonatal ou se tornar progressivamente mais grave. As indicações atuais de tratamento com droga antiviral são ainda baseadas nos resultados da fase III de um estudo clínico multicêntrico controlado realizado nos Estados Unidos. Esse estudo comparou crianças que receberam tratamento com o Ganciclovir, 6mg/kg/dose de 12 em 12 horas durante 6 semanas, com aquelas que receberam placebo. A pesquisa sinaliza que crianças sintomáticas e com envolvimento do sistema nervoso central tratada, durante 6 semanas com Ganciclovir a partir do período neonatal são protegidas da deterioração auditiva com 6 meses e com 1 ano ou mais de idade. Ainda nesse estudo, demonstrou-se que o Ganciclovir pode suprimir a replicação viral durante sua administração. Entretanto, a excreção viral detectável reaparece cerca de três semanas após a suspensão da droga. A disponibilidade de forma oral do Ganciclovir (Valganciclovir) torna possível verificar se um curso mais longo que seis semanas implicaria em maiores benefícios. Estudo farmacocinético mostrou que a dose de 16mg/kg do Valganciclovir oral promove níveis séricos sistêmicos similares ao do Ganciclovir endovenoso, com toxicidade similar. O uso do Valganciclovir para tratamento de RN com infecção congênita por período mais prolongado está sendo explorado em estudo controlado multicêntrico ainda em andamento⁸. Diante do exposto, informa-se que o medicamento pleiteado Cloridrato de Valganciclovir 450mg (Valcyte[®]) pode ser utilizado no tratamento do quadro clínico do Autor.

6. No que tange à disponibilização pelo SUS do medicamento pleiteado, insta mencionar que **Cloridrato de Valganciclovir 450mg (Valcyte[®]) não integra** nenhuma lista oficial de medicamentos (Componentes Básico, Estratégico e Especializado) para dispensação no SUS, no âmbito do Município e do Estado do Rio de Janeiro.

⁷ ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Uso *off label* de medicamentos. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=2863214&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_uriTitle=uso-off-label-de-medicamentos&inheritRedirect=true>.
Acesso em: 07 ago. 2018.

⁸ BRASIL. Ministério da Saúde. Atenção à Saúde do Recém-Nascido: Guia para os Profissionais de Saúde. Intervenções comuns, Icterícia e Infecções, Brasília - DF, 2011 Volume 2. Disponível em: <http://bvsmis.saude.gov.br/bvsm/publicacoes/atencao_recem_nascido_%20guia_profissionais_saude_v2.pdf>.
Acesso em: 07 ago. 2018.



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURÍDICA
NÚCLEO DE APOIAMENTO TÉCNICO EM AÇÕES DE SAÚDE

7. Destaca-se ainda que o medicamento pleiteado **Cloridrato de Valganciclovir 450mg (Valcyte[®])** ainda **não foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC⁹** para o tratamento de **infecção congênita pelo citomegalovírus (CMV)**, quadro clínico apresentado pelo Autor.

8. Quanto ao questionamento sobre esclarecimentos sobre o medicamento **Cloridrato de Valganciclovir** em comparação com a alternativa terapêutica fornecida pelo SUS (uso continuado do medicamento Ganciclovir), elucida-se que segundo Esquema de tratamento para citomegalovirose congênita o medicamento Ganciclovir deve ser administrado na dose de 8 a 12mg/Kg/ dia, de 12/12 horas, rediluído em soro fisiológico 0,9% ou soro glicosado a 5%, não ultrapassando 10mg/mL, em infusão endovenosa lenta por 1 hora, durante seis semanas. A disponibilidade de forma oral do Ganciclovir (**Valganciclovir**) torna possível verificar se um curso mais longo que seis semanas implicaria em maiores benefícios. Estudo farmacocinético mostrou que a dose de 16mg/kg do **Valganciclovir oral promove níveis séricos sistêmicos similares ao do Ganciclovir endovenoso, com toxicidade similar⁸**.

8. Por fim, informa-se que até o momento não se encontra disponível Protocolo Clínico do Ministério da Saúde para o tratamento da infecção congênita pelo citomegalovírus (CMV), e, portanto, não há lista oficial de medicamentos que possam ser implementados nestas circunstâncias¹⁰.

É o parecer.

À 8ª Turma Recursal – 3º Juiz Relator para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

CHEILA TOBIAS DA HORA BASTOS
Farmacêutica
CRF-RJ 14680

LIDIANE DE FREITAS SARMENTO
Fisioterapeuta
CREFITO-2/177.951-F

MARCELA MACHADO DURAQ
Assistente de Coordenação
CRF-RJ 11517
ID. 4.216.255-6

FLÁVIO AFONSO BADARÓ
Assessor-chefe
CRF-RJ 10.277
ID. 436.475-02

⁹Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao#V>> Acesso em: 07 ago. 2018.

¹⁰ BRASIL. Ministério da Saúde. Portal da Saúde – Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes#C>>. Acesso em: 07 ago. 2018.