



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/NATJUS-FEDERAL Nº 0107/2019

Rio de Janeiro, 12 de fevereiro de 2019.

Processo nº 5000330-70.2019.4.02.5102,
ajuizado por [REDACTED]

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas do 1º Juizado Especial Federal de Niterói, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto aos medicamentos **Aflibercepte** OU **Bevacizumabe** OU **Ranibizumabe**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com documentos do Hospital Universitário Antônio Pedro – HUAP/UFF (Evento1_ANEXO2_págs. 7 e 8), emitidos em 10 de dezembro de 2018 pela médica [REDACTED] CREMERJ [REDACTED], a Autora é acompanhada pelo setor de retina do hospital mencionado, necessitando do uso de **medicamento antiangiogênico**. Foram mencionadas as seguintes Classificações Internacionais de Doenças (CID-10): **H36.0 – Retinopatia diabética** e **H43.1 - Hemorragia do humor vítreo**. Sendo assim, foram prescritos:

- **Injeção de medicamento antiangiogênico (Aflibercepte OU Bevacizumabe OU Ranibizumabe)** – Aplicar 1 dose mensal durante 3 meses em olho direito.

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, alterada por diversas portarias, sendo a mais recente a Portaria nº 702/GM/MS, de 21 de março de 2018, e na Resolução nº 338/CNS/MS, de 06 de maio de 2004.
2. A Portaria de Consolidação nº 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, cuja alteração mais recente consta na Portaria nº 3.550/GM/MS, de 01º de novembro 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, alterada pela Portaria nº 702/GM/MS, de 21 de março de 2018, considera, inclusive, as normas de execução dos Componentes Básico e Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do SUS.



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

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. No tocante ao Município de Niterói, em consonância com as legislações mencionadas, esse definiu o seu elenco de medicamentos, a saber, Relação Municipal de Medicamentos Essenciais ("REMUME-Niterói") através da Portaria nº 290/2012, publicada no dia 01 de dezembro de 2012, no Diário Oficial da Prefeitura da Cidade de Niterói, e disponibilizou a lista dos fármacos em <<http://www.saude.niteroi.rj.gov.br>>.
7. A Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, alterada por diversas portarias, sendo a mais recente a Portaria nº 702/GM/MS, de 21 de março de 2018, define a Política Nacional de Atenção em Oftalmologia a ser implantada em todas as unidades federadas, respeitadas as competências das três esferas de gestão.
8. A Portaria SAS/MS nº 288, de 19 de maio de 2008 dispõe, dentre outros, sobre a organização das Redes Estaduais de Atenção Oftalmologia, que devem ser compostas por Unidades de Atenção Especializada em Oftalmologia e Centros de Referência em Oftalmologia.
9. A Deliberação CIB-RJ nº 4.881, de 19 de janeiro de 2018 aprova a recomposição da Rede de Atenção em Oftalmologia do Estado do Rio de Janeiro, bem como aprovou os fluxos e as referências para as ações em oftalmologia por Região de Saúde no Estado do Rio de Janeiro.

DA PATOLOGIA

1. A **Retinopatia Diabética** é uma das complicações microvasculares relacionadas ao Diabetes mellitus¹. Representa uma das principais causas de cegueira no mundo e é comum tanto no diabetes tipo 1, quanto no tipo 2. Fatores angiogênicos, como o vascular endothelial growth factor (VEGF), estão envolvidos na patogênese da retinopatia diabética².
2. A Retinopatia diabética pode ser classificada em forma não proliferativa e forma proliferativa, sendo esta última a mais grave e associada à perda de visão potencialmente irreversível. Esta ocorre devido a alterações vasculares da retina associadas ao diabetes, tendo como consequência franca obstrução vascular e isquemia do tecido retiniano. Em resposta a esta isquemia, haverá liberação de fatores de crescimento que desencadearão o processo de neovascularização. Porém, os vasos recém-formados têm estrutura frágil e se rompem facilmente, causando hemorragias. Este processo é acompanhado de proliferação

¹ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA E CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Diabetes Mellitus: Prevenção e Tratamento da Retinopatia. Disponível em: <http://diretrizes.amb.org.br/_BibliotecaAntiga/diabetes-mellitus-prevencao-e-tratamento-da-retinopatia.pdf>. Acesso em: 12 fev. 2019.

²VALIATTI, F.B., et al. Papel do fator de crescimento vascular endotelial na angiogênese e na retinopatia diabética. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia, v.55, n.2, p.106-113, 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abem/v55n2/a02v55n2.pdf>>. Acesso em: 12 fev. 2019.



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

celular e fibrose que, se ocorrer no vítreo, pode levar ao descolamento da retina. A hemorragia vítrea profusa e o descolamento da retina frequentemente levam à cegueira³.

3. A **hemorragia vítrea** ou hematoma vítreo, é o derrame sanguíneo no corpo vítreo, podendo acometer pequenas áreas ou todo pólo posterior do olho, desde a cápsula posterior do cristalino até a pré-retiniana. Podem ocorrer de diversas formas; idiopática, acompanhando doenças sistêmicas como diabetes, hipertensão arterial, leucoses e vasculites, ou após traumatismos importantes atingindo o globo ocular. Em primeira instância o tratamento é expectante, podendo chegar a ser cirúrgico quando surgem complicações³.

DO PLEITO

1. O **Aflibercepte** é uma proteína de fusão recombinante que consiste de porções de domínios extracelulares dos receptores 1 e 2 do VEGF (vascular endothelial growth factor – fator de crescimento endotelial vascular) humano. Está indicado para o tratamento de:

- Degeneração macular relacionada à idade neovascular (DMRI) (úmida);
- Deficiência visual devido ao edema macular secundário à oclusão da veia da retina [oclusão da veia central da retina (OVCR) ou oclusão de ramo da veia da retina (ORVR)];
- Deficiência visual devido ao edema macular diabético (EMD);
- Deficiência visual devido à neovascularização coroidal miópica (NVC miópica)⁴.

2. O **Bevacizumabe** é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante que se liga e neutraliza seletivamente a atividade biológica do fator de crescimento do endotélio vascular humano (VEGF). Está indicado em bula para o tratamento das seguintes patologias:

- Câncer colorretal metastático (CCRm);
- Câncer de pulmão de não pequenas células localmente avançado, metastático ou recorrente;
- Câncer de mama metastático ou localmente recorrente (CMM);
- Câncer de células renais metastático e / ou avançado (mRCC);
- Câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário;
- Câncer de colo do útero⁵.

³ DUQUE, S. J. F. A Homeopatia no Tratamento da Hemorragia Vítrea Pós-Traumática. Revista Brasileira de Homeopatia. Disponível em: <<http://www.lhb.org.br/ojs/index.php/artigos/article/viewFile/247/224>>. Acesso em: 12 fev. 2019.

⁴ Bula do medicamento Aflibercepte (Eylia®) por Bayer S.A. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=21291142017&pidAnexo=9964366>. Acesso em: 12 fev. 2019.

⁵ Bula do medicamento Bevacizumabe (Avastin®) por Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=727342017&pidAnexo=4627941>. Acesso em: 12 fev. 2019.



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

3. O **Ranibizumabe** é um fragmento de anticorpo monoclonal que tem como alvo o fator de crescimento endotelial vascular humano A (VEGF-A). Está aprovado pela ANVISA para o tratamento de:

- Degeneração macular neovascular (exsudativa ou úmida) relacionada à idade (DMRI);
- Comprometimento visual devido à neovascularização coroidal (NVC);
- Deficiência visual devido ao edema macular diabético (EMD);
- Deficiência visual devido ao edema macular secundário à Oclusão de Veia da Retina (OVR)⁶.

III – CONCLUSÃO

1. Inicialmente cumpre informar que os medicamentos pleiteados **Aflibercepte**, **Bevacizumabe** e **Ranibizumabe** **apresentam indicação clínica, que não consta em bula**^{4,5,6} aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), para o tratamento da **retinopatia diabética**, quadro clínico que acomete a Autora (Evento1_ANEXO2_págs. 7 e 8). Nesses casos, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) caracteriza o uso como "off label".

2. 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.

3. Destaca-se que o tratamento aprovado para **Retinopatia Diabética** é a fotocoagulação a laser. Contudo, apesar do tratamento com fotocoagulação, uma parcela de olhos mantinha ou piorava a acuidade visual. Como alternativa terapêutica, medicamentos antiangiogênicos (como o **Ranibizumabe** e o **Aflibercepte**) começaram a ser empregados na **Retinopatia Diabética Proliferativa**⁸. Acrescenta-se que em 2017, o FDA (*Food and Drug Administration*) - órgão governamental que regula o uso de medicamentos nos EUA – aprovou o uso do **Ranibizumabe** para tratamento de todas as formas de retinopatia diabética⁹.

⁶Bula do medicamento Ranibizumabe (Lucentis®) por Novartis Biociências S.A. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=3169642018&pldAnexo=10527794>. Acesso em: 12 fev. 2019.

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_urlTitle=uso-off-label-de-medicamentos&inheritRedirect=true>. Acesso em: 12 fev. 2019.

⁸ ISAAC, D. et al. Condições da retinopatia diabética no Brasil. Portal da Oftalmologia. Disponível em: <http://www.portaldaoftalmologia.com.br/index.php?option=com_content&view=article&id=54:modules-positions-&catid=44:destaques&Itemid=48>. Acesso em: 12 fev. 2019.

⁹ U.S. Food and Drug Administration - FDA. Bula do medicamento Ranibizumabe (Lucentis®) por Genentech, Inc. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125156s114lbl.pdf>. Acesso em: 12 fev. 2019.



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

4. Sabe-se que o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) tem sido implicado como estímulo angiogênico primário responsável por doenças retinianas nas quais a quebra da barreira hematoretiniana e neovascularização tem um papel patogênico importante. **Bevacizumabe** é um anticorpo monoclonal humano total contra todos os tipos de VEGF que age na inibição da formação de vasos sanguíneos anormais, diminuindo a permeabilidade vascular e, dessa forma, surgiu como estratégia terapêutica para doenças retinianas, tais como o edema macular diabético¹⁰.

5. Diante do exposto, informa-se que os medicamentos **Aflibercepte**, **Bevacizumabe** e **Ranibizumabe** podem ser utilizados para o tratamento da **Retinopatia Diabética**, quadro clínico que acomete a Autora (Evento1_ANEXO2_págs. 7 e 8).

6. No que tange à disponibilização pelo SUS dos medicamentos pleiteados, insta mencionar que:

- **Aflibercepte** e **Ranibizumabe** não integram nenhuma lista oficial de medicamentos (Componentes Básico, Estratégico e Especializado) para dispensação no SUS, no âmbito do Município de Niterói e Estado do Rio de Janeiro.
- **Bevacizumabe** foi incorporado pelo SUS para o tratamento da Degeneração Macular Relacionada com a Idade (forma neovascular) – *doença que difere do quadro clínico da Autora (Retinopatia diabética)*, conforme previsto no **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas** para o manejo da mesma¹¹.

7. Cumpre salientar que, até o momento, o Ministério da Saúde não publicou Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas¹², que verse sobre **Retinopatia Diabética**, quadro clínico informado no documento médico acostado aos autos e, portanto, não há lista oficial de medicamentos que possam ser implementados nestas circunstâncias.

8. O medicamento **Aflibercepte** ainda não foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC para o tratamento de **retinopatia diabética**. Foi solicitada avaliação para tratamento da retinopatia diabética proliferativa associada a edema macular, porém o processo foi encerrado a pedido do demandante¹³.

9. O medicamento **Ranibizumabe** foi submetido à análise da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde (CONITEC-MS) que recomendou a não incorporação da referida tecnologia no âmbito do SUS para o tratamento da **Retinopatia Diabética**. Por fim, o **Bevacizumabe** também foi submetido à análise da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde (CONITEC-MS), porém o processo foi encerrado a pedido do demandante¹³.

10. O relatório publicado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC descreve a **fotocoagulação** como um dos tratamentos disponíveis para a

¹⁰ LAVEZZO, Marcelo Mendes; HOKAZONO, Kenzo; TAKAHASHI, Walter Yukihiro. Tratamento da retinopatia por radiação com injeção intravítrea de bevacizumab (Avastin®): relato de caso. Arquivos Brasileiros de Oftalmologia, São Paulo, v. 73, n. 4, Aug. 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492010000400016&ing=en&nrm=iso>. Acesso em: 12 fev. 2019.

¹¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta nº 18, de 02 de julho de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Degeneração Macular Relacionada com a Idade (DMRI) forma neovascular. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT-DMRI.pdf>>. Acesso em: 12 fev. 2019.

¹² Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes#R>>. Acesso em: 12 fev. 2019.

¹³ BRASIL. CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao>>. Acesso em: 12 fev. 2019.



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

retinopatia diabética, sendo aplicada em duas situações clínicas: edema macular e retinopatia proliferativa. Apesar desse tratamento não ser de urgência, deve ser realizado em tempo adequado para obter o resultado esperado, pois a chance de indivíduos que apresentam essas alterações perderem seriamente a visão num período de dois anos é de 25 a 50%, a menos que se proceda a fotocoagulação. Os efeitos colaterais decorrentes da fotocoagulação consistem em escotomas centrais – áreas sem visão dentro do campo visual, dificuldade para leitura, aceleração da catarata e principalmente na perda da visão periférica ou diminuição do campo visual¹⁴.

11. Elucida-se ainda que, no momento, nas listas oficiais de medicamentos para dispensação pelo SUS, no âmbito do Município de Niterói e Estado do Rio de Janeiro, não constam alternativas terapêuticas que possam representar substitutos farmacológicos aos medicamentos pleiteados **Aflibercepte** ou **Bevacizumabe** ou **Ranibizumabe**.

12. Conforme recomendado em bula os medicamentos **Aflibercepte** e **Ranibizumabe** devem ser aplicados em hospitais, clínicas oftalmológicas especializadas ou salas de cirurgia ambulatoriais com o adequado acompanhamento do paciente, sendo a aplicação do medicamento restrita somente a profissionais habilitados^{4,6}.

13. É importante mencionar que a bula do **Bevacizumabe** não aprova seu uso intravítreo devido à possibilidade de ocorrer endoftalmite infecciosa e outras condições inflamatórias oculares, algumas levando à cegueira⁵.

14. Por fim, convém destacar que a Autora deverá fazer uso de apenas um dos medicamentos pleiteados **Aflibercepte** ou **Bevacizumabe** ou **Ranibizumabe**, conforme descrito nos documentos médicos (Evento1_ANEXO2_págs. 7 e 8).

15. Quanto à solicitação advocatícia (Evento1_INIC1_pág. 7; item 5 – Do Pedido, subitem "e") referente ao fornecimento à Autora do medicamento pleiteado, "*... bem como o que mais se revelar necessário para o tratamento da saúde da Autora no curso do feito...*", cumpre esclarecer que não é recomendado o provimento de novos itens sem prévia análise de laudo que justifique a sua necessidade, tendo em vista que o uso irracional e indiscriminado de medicamentos e tecnologias pode implicar em risco à saúde.

É o parecer.

Ao 1º Juizado Especial Federal de Niterói, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

MONÁRIA CURTY NASSER
ZAMBONI
Nutricionista
CRN4: 01100421

JULIANA PEREIRA DE CASTRO
Farmacêutica
CRF- RJ 22.383

RACHEL DE SOUSA AUGUSTO
Farmacêutica
CRF-RJ 8626
Mat.: 5516-0

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

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