



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 0636/2019

Rio de Janeiro, 12 de julho de 2019.

Processo nº 5038332-15.2019.4.02.5101,
ajuizado por [REDACTED]

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas do **10º Juizado Especial Federal** do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto aos medicamentos **Ciclofosfamida 50mg OU Clorambucila 2mg**.

I – RELATÓRIO

1. Inicialmente informa-se que foram considerados os documentos médicos mais recentes, datados, e com identificação do profissional emissor legível acostados ao Processo.
2. De acordo com Formulário Médico da Defensoria Pública da União no Rio de Janeiro e Formulário Médico da Câmara de Resolução de Litígios de Saúde (Evento1_ANEXO2_págs. 2-13), sendo este último proveniente do Hospital Federal da Lagoa, preenchidos em 15 de maio de 2019 pela médica [REDACTED] (CREMERJ [REDACTED]), o Autor foi submetido à biópsia renal em 2004 devido ao quadro de **síndrome nefrótica** (proteinúria maior que 3,5g/dia) com diagnóstico de **glomerulonefrite membranosa** no Hospital Federal de Ipanema. Em 2015 iniciou tratamento com corticoide oral (prednisona 1mg/kg/dia), 4 semanas e pulsoterapia com metilprednisolona mensal, por 3 meses e realizou biópsia renal. Fez uso de **ciclofosfamida** por apenas 30 dias. Foi iniciado tratamento no Hospital Federal da Lagoa em maio de 2016 evoluindo com piora da proteinúria e piora da função renal. Foi recomendado protocolo da **glomerulonefrite membranosa**: esquema Ponticelli – meses 1, 3 e 5 com prednisona 1mg/kg/dia; meses 2, 4 e 6 **ciclofosfamida** 2mg/kg/dia + prednisona 0,5mg/kg/dia ou esquema Torres – **clorambucil** 0,15 mg/kg/dia ou ciclofosfamida 1,5mg/kg/dia por 14 semanas + prednisona 1mg/kg/ dia no mês 1, 0,5mg/kg/dia no mês 2 e 0,5 mg/kg/dia nos meses de 3 a 6 (Evento1_ANEXO2_pág. 4). Quanto ao Evento1_ANEXO2_pág.2, foi acostada a prescrição do esquema Ponticelli – **ciclofosfamida** 2mg/kg/dia nos meses 2, 4 e 6 + prednisona 1mg/kg/dia nos meses 1, 3 e 5 ou esquema Torres – **clorambucil** 0,15 mg/kg/dia por 14 semanas + prednisona por 6 meses. Não há indicação de monoterapia com corticoide por ser ineficaz. É necessário realizar controle de função renal com dosagem de uréia, creatinina, potássio e proteinúria. É descrito que é necessário o tratamento por 6 meses com medicamento não fornecido pelo SUS, a saber ciclofosfamida ou clorambucil oral. Caso o Autor não seja submetido ao tratamento indicado há grande chance de evoluir para insuficiência renal crônica e necessitar de diálise, com risco de vida e agravamento do quadro clínico atual. A manutenção da proteinúria pode agravar a perda da função renal e determinar a necessidade de diálise. Com o tratamento indicado ocasionará queda da proteinúria com manutenção da função renal, sem necessidade de terapia renal substitutiva (diálise); a situação configura urgência. Foi relatado que a ciclofosfamida pode causar cistite



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

hemorrágica como efeito adverso. Foram citadas as Classificações Internacionais de Doenças (CID10): **N04 – Síndrome nefrótica; N04.2- Síndrome nefrótica/ Glomerulonefrite membranosa difusa.**

3. Em Evento1_ANEXO2_pág.25 e Evento 1_ANEXO3_págs. 4 e 27 há Laudos de Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, assinados pela mesma médica descrita acima, preenchidos em 02 de maio de 2019 e não datado (porém com resultado de exame de proteinúria realizado em abril de 2019), com solicitação dos medicamentos: **ciclofosfamida 50mg, 120 nos meses 1, 2 e 3; clorambucil 180 nos meses 1,2 e 3.** É descrito diagnóstico de **glomerulonefrite membranosa** em 2004 tendo feito uso agressivo de corticoide oral (prednisona). Evoluiu com proteinúria crescente em 2018, e vem evoluindo em 2019. Foi citada a Classificação Internacional de Doenças (CID-10): **N04.2- Síndrome nefrótica/ Glomerulonefrite membranosa difusa.**

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.
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 5.743, de 14 de março de 2019 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 4º, estabelece o Elenco Mínimo Obrigatório de Medicamentos Essenciais do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no Estado do Rio de Janeiro.
6. A Resolução SMS/RJ nº 3733 de 14 de junho de 2018, definiu o elenco de medicamentos, saneantes, antissépticos, vacinas e insumos padronizados para uso nas unidades da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro, compreendendo os Componentes Básico, Hospitalar, Estratégico e Básico e Hospitalar, a saber, Relação Municipal de Medicamentos Essenciais no âmbito do Município do Rio de Janeiro (REMUME-RIO), em consonância com as legislações supramencionadas.

DO QUADRO CLÍNICO



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

1. A **glomerulonefrite membranosa** é uma causa comum de síndrome nefrótica no adulto e é uma importante causa de doença renal terminal (segunda causa mais comum nas glomerulonefrites primárias), especialmente nos idosos. Na maioria dos pacientes não se consegue identificar a entidade clínico-patológica responsável (glomerulonefrite membranosa idiopática), enquanto que numa minoria de pacientes a doença parece estar relacionada com agentes antigênicos ou ambientais provenientes de várias fontes (glomerulonefrite membranosa secundária). A característica clínica que a caracteriza é a proteinúria (geralmente não seletiva), associada com hematuria microscópica. Cerca de 70 a 80 % dos pacientes apresentam síndrome nefrótica como apresentação inicial da doença e a hipertensão arterial bem como algum grau de disfunção renal também está presente no início num variável número de pacientes¹.

DO PLEITO

1. O medicamento **Ciclofosfamida** é um agente antineoplásico (quimioterápico) da classe das oxazofosforinas, quimicamente relacionado com a mostarda nitrogenada. Está indicado para uso em combinação com outro agente antineoplásico em tratamento quimioterápico para os seguintes casos: terapia adjuvante para câncer de mama após ressecção do tumor ou mastectomia; terapia paliativa do câncer de mama metastático; doenças autoimunes com progressão ameaçadora como formas graves e/ou progressivas de nefrite lúpica e granulomatose de Wegener².
2. O **Clorambucil** é um medicamento antineoplásico derivado da mostarda nitrogenada, que atua como agente alquilante bifuncional. Está indicado em adultos para o tratamento das seguintes condições: Doença de Hodgkin; certas formas de Linfoma não Hodgkin; Leucemia linfocítica crônica e Macroglobulinemia de Waldenström³.

III – CONCLUSÃO

1. Inicialmente informa-se que os medicamentos **Ciclofosfamida 50mg** e **Clorambucil 2mg** possuem registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e possuem indicação clínica, que não consta em bula^{2,3}, para o tratamento da glomerulonefrite membranosa, configurando uso "*off-label*".
2. O uso off-label de um medicamento significa que o mesmo ainda não foi autorizado por uma agência reguladora, para o tratamento de determinada patologia. 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. Entretanto, em grande parte das vezes, trata-se de uso essencialmente correto, apenas ainda não aprovado⁴.

¹ CARVALHO, C.M.T. Glomerulonefrite membranosa idiopática. 2008. Disponível em: <<https://ubibliorum.ubi.pt/bitstream/10400.6/764/2/Glomerulonefrite%20Membranosa%20Idiop%C3%A1tica.pdf>>. Acesso em: 27 jun. 2019.

² Bula do medicamento Ciclofosfamida (Genuxal[®]) por Baxter Hospitalar Ltda. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=4968352019&pidAnexo=11207947>. Acesso em: 27 jun. 2019.

³ Bula do medicamento Clorambucil (Leukeran[®]) por Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=13305002018&pidAnexo=10957412>. Acesso em: 27 jun. 2019.

⁴ BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Medicamentos. Registro de medicamentos. Como a Anvisa vê o uso *off label* de medicamentos. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de->



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

3. O tratamento de escolha da **glomerulonefrite membranosa** é com corticoides. Entretanto, aqueles com recidivas frequentes do quadro deveriam ser tratados com um dos seguintes esquemas: (1) **ciclofosfamida** 2mg/kg/dia, 8 semanas (grau A) ou (2) **clorambucil** 0,1-0,2 mg/kg/dia, 8 semanas (grau A) ou (3) prednisona novamente (grau D) ou (4) prednisona em dias alternados por tempo prolongado (grau D). Define-se como recidivante frequente o indivíduo que responde a corticoide, mas apresenta 2 recidivas nos primeiros 6 meses após a resposta inicial ou tem 4 recidivas ao longo de um ano qualquer. Há relatos de que até 1/4 das recidivas em recidivantes frequentes podem apresentar remissão espontânea. A aplicabilidade das recomendações descritas em caso de recidivas múltiplas está claramente definida com base na sua graduação. As alternativas atualmente estudadas em córtico-resistência têm baixo nível de evidências favorecendo o seu uso, mas podem ser justificáveis diante da tendência a progressão para insuficiência renal crônica na ausência de controle da síndrome nefrótica⁵.

4. Habitualmente o tratamento de pacientes com alto risco de progressão da doença é feito com corticoides e **ciclofosfamida** ou **clorambucil**, sendo assim os fármacos em questão configuram uma alternativa terapêutica ao quadro clínico do Autor, glomerulonefrite membranosa, conforme relatos médicos (Evento1_ANEXO2_págs. 2-13; Evento1_ANEXO2_pág.25; Evento1_ANEXO3_págs.4 e 27).

5. Cabe informar que o medicamento **Clorambucila até o momento não foi avaliado** pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC para o tratamento do quadro clínico apresentado pelo Autor⁶.

6. Cumpre ressaltar que o Ministério da Saúde publicou a Portaria SAS/MS nº 1.320, de 25 de novembro de 2013 que dispõe sobre o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Síndrome Nefrótica Primária em Adultos⁷, no qual é preconizado que o tratamento da doença primária renal fundamenta-se no emprego de corticosteroide Prednisona 5mg e 20mg (comprimido), Metilprednisolona 500mg (ampola), Ciclosporina 10mg, 25mg, 50mg e 100mg (cápsulas) e (solução oral de 100mg/mL – 50mL) e Ciclofosfamida 50mg (drágea). Tal protocolo define ainda que os imunossuppressores devem ser interrompidos imediatamente se o risco de desenvolvimento de complicações mórbidas, como infecções oportunistas, leucopenia grave (com citotóxicos) ou nefrotoxicidade intolerável (com ciclosporina), for maior do que o benefício presumido do tratamento. Por conseguinte, a Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES/RJ) disponibiliza, através do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), apenas o medicamento Ciclosporina nas apresentações 25, 50 e 100mg (comprimido) e 100mg/mL (solução oral de 50mL).

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=352702&_101_type=content&_101_groupId=33836&_101_urlTitle=como-a-anvisa-ve-o-uso-off-label-de-medicamentos&redirect=http%3A%2F%2Fportal.anvisa.gov.br%2Fresultado-de-busca%3Fp_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-1%26p_p_col_count%3D1%26_3_groupId%3D0%26_3_keywords%3Dlabel%26_3_cur%3D1%26_3_struts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch%26_3_format%3D%26_3_formDate%3D1441824476958&inheritRedirect=true>.
Acesso em: 27 jun. 2019.

⁵ Tratamento das glomerulopatias primárias. J Bras Nefrol Volume XXVII - nº 2 - Supl. 1 - Junho de 2005. Disponível em: <bjn.org.br/export-pdf/1396/v27n2s1a07.pdf>. Acesso em: 27 jun. 2019.

⁶ BRASIL. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Disponível em: <http://conitec.gov.br/>. Acesso em: 28 jun. 2019.

⁷ BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 1.320, de 25 de novembro de 2013. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para manejo da Síndrome Nefrótica Primária em adultos. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/03/pcdt-sindr-nefrotica-prim-adultos-livro-2013.pdf>. Acesso em: 28 jun. 2019.



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

7. Apesar do exposto e dos tratamentos recomendados no PCDT⁶, cumpre destacar que os medicamentos pleiteados **Ciclofosfamida 50mg** e **Clorambucila 2mg** atualmente não são disponibilizados no Município ou no Estado do Rio de Janeiro, no âmbito da Atenção Básica ou do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

8. Por fim, em caráter informativo convém elucidar que em Formulário Médico a Câmara de Resolução de Litígios de Saúde (Evento1_ANEXO2_Págs. 8 – 13) sugeriu que o médico assistente avaliasse a possibilidade de substituição dos pleitos Ciclofosfamida e Clorambucila pelo medicamento disponibilizado pelo CEAF Ciclosporina. Porém, o médico assistente manteve sua prescrição.

9. Em consulta realizada ao Sistema Informatizado de Gerenciamento de Medicamentos Especializados (SIGME) da SES/RJ consta que o Autor não está cadastrado no CEAF para a retirada de medicamentos.

É o parecer.

Ao 10º Juizado Especial Federal do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

**MONÁRIA CURTY NASSER
ZAMBONI**
Nutricionista
CRN4: 01100421

**LUCIANA MANHENTE DE
CARVALHO SORIANO**
Médica
CRM RJ 52.85062-4

JULIANA PEREIRA DE CASTRO
Farmacêutica
CRF- RJ 22.383

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

MARCELA MACHADO DURAO
Assistente de coordenação
CRF-RJ 11517
ID. 4.216.255-6

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

ESTADO DO RIO DE JANEIRO