



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 0980/2019

Rio de Janeiro, 08 de outubro de 2019.

Processo nº 5006561-68.2019.4.02.5117
ajuizado por [REDACTED].

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas do 3º Juizado Especial Federal de São Gonçalo, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro quanto ao medicamento **Bevacizumabe**.

I – RELATÓRIO

1. Para elaboração deste parecer técnico foram considerados os documentos médicos mais recentes acostados ao Processo, além do documento acostado ao Evento1 LAUDO4 pág. 6, emitido em 02 de agosto de 2018, por tratar de quadro clínico crônico apresentado pela Autora.

2. De acordo com documentos médicos da Oftalmoclinica (pdf: Evento1_RG3 págs. 6 e 7), emitidos em 30 de agosto de 2019, pelo médico [REDACTED] o Autor apresenta quadro de **edema macular clinicamente significativo** com baixa acuidade visual em olho esquerdo e olho direito. Necessita realizar tratamento ocular quimioterápico com antiangiogênico anti-VEGF (**Bevacizumabe**) em ambos os olhos. O esquema de tratamento a ser realizado é de 3 aplicações mensais, seguido de avaliação clínica nos 5º, 7º, 9º e 11º meses. O número total de aplicações pode variar, sendo a média de 6 a 7 aplicações no primeiro ano. Foi participada que o procedimento deve ser realizado o mais rápido possível, sob risco de evolução para baixa visual irreversível. Foi citado que a Oftalmoclínica de São Gonçalo não realiza o tratamento com medicamento trazido pelo paciente, pois não pode se responsabilizar pela compra, transporte e armazenamento do medicamento, que é de uso hospitalar. Foi informada a seguinte Classificação Internacional de Doenças (CID-10 **H35 - Outros transtornos da retina**).

3. Acostado ao Processo encontra-se documento da clínica supramencionada (Evento1 LAUDO4 pág. 6), emitido em 02 de agosto de 2018 pela médica [REDACTED] a Autora apresenta **retinopatia diabética não proliferativa com edema macular clinicamente significativo**, à época em tratamento com fotocoagulação a laser e cirurgia de catarata.

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



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

de setembro de 2017, alterada pela 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 alterada pela 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 Portaria nº 006 de 17 de setembro de 2009 da Secretaria Municipal de Saúde da Cidade de São Gonçalo dispõe sobre a relação dos medicamentos que farão parte da grade de medicamentos da rede de atenção básica, os quais deverão estar disponíveis nas Unidades Básicas de Saúde, a saber, a REMUME – São Gonçalo.

7. 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, 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 5.891, de 19 de julho de 2019 pactua as unidades da Rede de Atenção em Oftalmologia do Estado do Rio de Janeiro, com os seus respectivos níveis de complexidade, e as referências da Rede de Atenção em Oftalmologia do Estado do Rio de Janeiro.

DO QUADRO CLÍNICO

1. A **retinopatia diabética (RD)** é uma complicação microvascular do diabetes *mellitus*, sendo importante causa de cegueira. Trata-se de uma desordem da vascularização retiniana caracterizada por anormalidades microvasculares (microaneurismas e hemorragias intrarretinianas), progredindo para alteração da permeabilidade vascular, má perfusão tecidual, edema e isquemia retiniana e anormalidades microvasculares intrarretinianas. Fatores



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

angiogênicos, como o *vascular endothelial growth factor* (VEGF), estão envolvidos na patogênese da RD¹.

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 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 cegueira².

3. O **edema macular** é a causa mais frequente de perda significativa da função visual em diabéticos, com prevalência de 18 a 20%, tanto em pacientes com diabetes tipo 1 quanto em diabetes tipo 2³. Na fisiopatologia do **edema macular diabético (EMD)** ocorre a perda de pericitos, a formação de microaneurismas, o espessamento da membrana basal, a oclusão focal dos capilares e a quebra na barreira retiniana interna, ocasionando aumento da permeabilidade vascular⁴. O edema macular cursa com diminuição da visão e pode estar presente no curso de várias doenças, sendo as mais comuns a retinopatia diabética, a degeneração macular relacionada à idade em sua forma exsudativa, oclusões venosas retinianas e como complicação de inflamações e cirurgias intraoculares^{4,5}.

4. O fator de crescimento vascular endotelial, ou VEGF (do inglês, *vascular endothelial growth factor*) participa da patogênese do edema macular. Na retina, o VEGF fosforila as proteínas das junções das células endoteliais vasculares, levando ao aumento da permeabilidade vascular⁵. Sendo assim, os medicamentos anti-VEGF estão sendo aplicados atualmente no tratamento do **edema macular** de variadas causas, com bons resultados⁴.

DO PLEITO

1. O **Bevacizumabe** é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante que se liga e neutraliza seletivamente a atividade biológica do fator de crescimento do endotélio

¹VALIATTI, 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: 08 out. 2019.

²ASSOCIAÇÃO 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: 08 out. 2019.

³MOTTA, M.; CLOBENTZ, J.; MELO, L.G.N. Aspectos atuais na fisiopatologia do edema macular diabético. Revista Brasileira de Oftalmologia, v.67, n.1, p. 45-49, 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72802008000100009>. Acesso em: 08 out. 2019.

⁴REZENDE, M. *et al.* Avaliação da acuidade visual e da pressão intraocular no tratamento do edema macular diabético com triancinolona intravítrea. Arquivos Brasileiros de Oftalmologia, v.73, n.2, p.129-134, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492010000200006>. Acesso em: 08 out. 2019.

⁵ISAAC, 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: 08 out. 2019.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

vascular humano (VEGF). Está indicado em bula para o tratamento das seguintes situações clínicas:

- 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 útero⁶.

III – CONCLUSÃO

1. Informa-se que o medicamento pleiteado **Bevacizumabe 25mg/mL possui indicação clínica, que não consta em bula⁶** aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), para o tratamento do quadro clínico que acomete a Autora – **retinopatia diabética não proliferativa com edema macular**, conforme descrito em documentos médicos (Evento1_RG3_págs. 6 e 7 e Evento1_LAUDO4_pág. 6). 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. O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) tem sido implicado como estímulo angiogênico primário responsável por doenças retinianas nas quais a quebra da barreira hemoretiniana e neovascularização tem um papel patogênico importante. **Bevacizumabe** é um

⁶Bula 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=4549902019&pIdAnexo=11190552>. Acesso em: 08 out. 2019.

⁷ANVISA - 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=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: 08 out. 2019.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

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 diabético⁸.

4. No que tange à disponibilização pelo SUS do medicamento pleiteado insta mencionar que **Bevacizumabe 25mg/mL** 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 associada a edema macular diabético), conforme previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas⁹.

5. Em caráter informativo, é importante mencionar que a bula do **Bevacizumabe** (Avastin[®]) não aprova seu uso intravítreo devido à possibilidade de ocorrer endoftalmite infecciosa e outras condições inflamatórias oculares, algumas levando à cegueira⁶.

8. Acrescenta-se que, até o momento, o Ministério da Saúde ainda não publicou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas¹⁰ que verse sobre a **Retinopatia diabética** associada a **edema macular diabético** – quadro clínico que acomete a Autora e, portanto, não há lista oficial de medicamentos que possam ser implementados nestas circunstâncias.

9. O medicamento **Bevacizumabe 25mg/mL** (Avastin[®]) foi submetido à análise da CONITEC para o tratamento da **Retinopatia Diabética**, porém o processo foi encerrado a pedido do demandante¹¹.

10. Com relação à segurança do medicamento **Bevacizumabe**, foram relatadas as seguintes reações adversas, relacionadas ao uso intraocular não aprovado do medicamento:

- Distúrbios oculares: endoftalmite infecciosa; inflamação ocular, tal como endoftalmite estéril, uveíte e vitreíte; descolamento da retina; ruptura do epitélio pigmentado da retina; pressão intraocular aumentada; hemorragia intraocular tal como hemorragia vítreo ou hemorragia retiniana; hemorragia conjuntival;
- Eventos sistêmicos: aumento do risco de derrame hemorrágico, assim como aumento do risco de mortalidade global⁶.

11. Destaca-se que atualmente não estão disponíveis no SUS medicamentos que possam ser utilizados como alternativa ao pleito **Bevacizumabe** no tratamento da Autora.

⁸LAVEZZO, Marcelo Mendes; HOKAZONO, Kenzo; TAKAHASHI, Walter Yukihiko. 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&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 08 out. 2019.

⁹BRASIL. 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: 08 out. 2019.

¹⁰Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes#R>>. Acesso em: 08 out. 2019.

¹¹CONITEC. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Tecnologias demandadas. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao#B>>. Acesso em: 08 out. 2019.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

12. Ressalta-se que, conforme observado em consulta ao sítio eletrônico da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), atualmente encontra-se **em elaboração** o PCDT para tratamento da **retinopatia diabética**¹².
13. Em caráter informativo, destaca-se o relato médico de que “A Oftalmoclínica São Gonçalo não realiza o tratamento com a medicação trazida pelo paciente, pois não pode se responsabilizar pela compra, transporte e armazenamento da medicação que é de uso hospitalar.” (Evento1_RGE_págs. 6 e 7).
14. Quanto à solicitação da Defensoria Pública da União (Evento 1_INIC1, Pág. 10, item “VI - Dos Pedidos”, subitem “e”) referente ao provimento do medicamento pleiteado *“...além de outros medicamentos que se mostrarem necessários para a manutenção da visão da requerente...”*, vale ressaltar que não é recomendado o fornecimento de novos itens sem emissão de laudo que justifique a necessidade dos mesmos, uma vez que o uso irracional e indiscriminado de medicamentos e tecnologias pode implicar em risco à saúde.

É o parecer.

Ao 3º Juizado Especial Federal de São Gonçalo, 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

MARCELA MACHADO DURAO
Assistente de Coordenação
CRF-RJ 11517
ID. 4216.255-6

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

¹² BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Protocolos e Diretrizes do Ministério da Saúde. Disponível em: < <http://conitec.gov.br/pcdt-em-elaboracao>>. Acesso em: 08 out. 2019.