



GOVERNO DO ESTADO  
**RIO DE JANEIRO**

Subsecretaria Jurídica  
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

**PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 0060/2020**

Rio de Janeiro, 11 de fevereiro de 2020.

Processo nº 5000311-06.2020.4.02.5110,  
ajuizado por

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da **6ª Vara Federal** de São João de Meriti, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **injeção intravítrea de quimioterápico (anti-VEGF)**.

**I – RELATÓRIO**

1. De acordo com documento médico da Secretaria Municipal de Saúde de Duque de Caxias, formulário médico da Defensoria Pública da União Núcleo Regional da Baixada Fluminense e documentos médicos do Hospital do Olho Júlio Cândido de Brito (Evento 1\_OUT3, págs. 1 a 7), emitidos em 18 de dezembro de 2019 e 10 de janeiro de 2020, pelo médico  o Autor com diagnóstico oftalmológico de **edema macular** pós Faco + ruptura da cápsula posterior (RCP), **retinopatia diabética**, **deslocamento do vítreo posterior**. Ao exame apresenta acuidade visual em olho direito 20/400 e olho esquerdo 20/40. Com indicação terapêutica oftalmológica de aplicação intraocular de injeção intravítrea **Bevacizumabe 25mg/mL (Avastin®)**, pela indicação de **edema macular**. O medicamento deve ser realizado em caráter de urgência, sob risco de perda permanente da visão. A não realização do tratamento ocasiona ao paciente risco de cegueira. Sendo indicado uso de antiangiogênico anti-VEGF **Bevacizumabe 25mg/mL (Avastin®)** - 03 injeções no olho direito, com intervalo mensal entre as aplicações. Foi descrita a Classificação Internacional de Doenças (CID-10): **H35.0 – Retinopatias de fundo e alterações vasculares da retina**.

**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).



GOVERNO DO ESTADO  
**RIO DE JANEIRO**

Subsecretaria Jurídica  
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

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 027 de 22 de maio de 2013 da Secretaria Municipal de Saúde da Cidade de São João de Meriti institui a Relação Municipal de Medicamentos, REMUME - São João de Meriti.
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 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. O **edema macular** é o acúmulo de líquido na mácula, o que distorce a visão. O principal sintoma do edema macular é a visão borrada ou ondulada perto ou no centro do campo de visão além de distorções na percepção das cores, que parecem desbotadas. O tratamento padrão para o edema macular foi a fotocoagulação focal a laser, que usa o calor de um laser para selar os vasos sanguíneos na retina, mas, recentemente, injeções intravítreas de medicamentos que bloqueiam a atividade do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) tem sido utilizada<sup>1</sup>.
2. 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 angiogênicos, como o *vascular endothelial growth factor* (VEGF), estão envolvidos na patogênese da RD<sup>2</sup>. 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

<sup>1</sup>BRASIL. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação Afibercepte para Edema Macular Diabético. Nº 478, novembro/2019. Disponível em: <[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio\\_Afibercepte\\_EdemaMacularDiabetico.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Afibercepte_EdemaMacularDiabetico.pdf)>. Acesso em: 30 jan. 2020.

<sup>2</sup>VALIATTI, 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: 30 jan. 2020.



GOVERNO DO ESTADO  
**RIO DE JANEIRO**

Subsecretaria Jurídica  
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

ocorrer no vítreo, pode levar ao descolamento da retina. A hemorragia vítrea profusa e o descolamento da retina frequentemente levam à cegueira<sup>3</sup>.

3. **Descolamento do vítreo posterior (DVP)** pode ser definido como a separação da região cortical do vítreo posterior da membrana limitante interna da retina (MLI). Pesquisas realizadas a partir de necrópsias relatam a incidência de DVP em 63% dos olhos estudados na oitava década de vida. O DVP é mais comum em mulheres e em míopes, ocorrendo dez anos mais cedo nestes casos do que em emétopes e hipermetrópes. A cirurgia de catarata também pode abreviar o aparecimento de DVP, principalmente em pacientes míopes<sup>4</sup>.

4. Os estágios progressivos da retinopatia diabética podem ser reconhecidos clinicamente. O estágio inicial conhecido como **retinopatia de fundo**, é caracterizado por: edema retiniano, microaneurismas capilares, hemorragias e exsudatos<sup>5</sup>.

### DO PLEITO

1. O **Bevacizumabe (Avastin®)** 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 útero<sup>6</sup>.

### III – CONCLUSÃO

1. Elucida-se que, embora o pleito advocatício (Evento 1\_INIC1, págs. 5 e 6) faça menção ao medicamento **injeção intravítrea de quimioterápico (anti-VEGF)**, este Núcleo considerou como pleito o medicamento **Bevacizumabe 25mg/mL (Avastin®)**, por estar indicado nos documentos médicos acostado ao processo e enviados para este Núcleo (Evento 1\_OUT3, págs. 1 a 5; 7). Dessa forma, para a elaboração desta Conclusão foi considerado pleito o referido medicamento prescrito por profissional habilitado

2. Informa-se que o medicamento **Bevacizumabe 25mg/mL (Avastin®)** **possui indicação clínica, que não consta em bula**<sup>6</sup> aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), para o tratamento do quadro clínico que acomete o Autor – **edema macular**, conforme descrito em documento médico (Evento 1\_OUT3, págs. 1 a 6). Nesses casos, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) caracteriza o uso como “*off label*”.

3. 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

<sup>3</sup>ASSOCIAÇÃO 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](http://diretrizes.amb.org.br/_BibliotecaAntiga/diabetes-mellitus-prevencao-e-tratamento-da-retinopatia.pdf)>. Acesso em: 30 jan. 2020.

<sup>4</sup>OLIVEIRA, L. B. et al. Vitrectomia farmacológica e descolamento do vítreo posterior. Arquivos Brasileiros de Oftalmologia, São Paulo, v. 67, n. 6, nov./dez. 2004. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27492004000600026](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492004000600026)>. Acesso em: 30 jan. 2020.

<sup>5</sup>CORRÊA, Z. M. S.; JUNIOR, R. E. Aspectos patológicos da retinopatia diabética. Arquivo Brasileiro de Oftalmologia, 2005;68(3):410-4. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abo/v68n3/24752.pdf>>. Acesso em: 30 jan. 2020.

<sup>6</sup>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=4549902019&pldAnexo=11190552](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=4549902019&pldAnexo=11190552)>. Acesso em: 30 jan. 2020.



GOVERNO DO ESTADO  
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica  
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

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 lugar<sup>7</sup>.

4. 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** (Avastin<sup>®</sup>), 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, surgiu como estratégia terapêutica para doenças retinianas, tais como: doença macular relacionada à idade, oclusão venosa retiniana, **edema macular** diabético, edema macular cistóide do pseudofácico e neuropatia óptica por radiação<sup>8</sup>.

5. No que tange à disponibilização pelo SUS do medicamento pleiteado insta mencionar que: **Bevacizumabe 25mg/mL** (Avastin<sup>®</sup>) foi **incorporado pelo SUS** para o tratamento da Degeneração Macular Relacionada com a Idade (forma neovascular) – *doença que difere do quadro clínico do Autor* (Retinopatia de fundo e alterações vasculares da retina (CID-10: H35.0) e edema macular), conforme previsto em **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas**<sup>9</sup>.

6. Destaca-se ainda que as alternativas anti-VEGF elegíveis, com indicação de uso expressa em bula, seriam aflibercepte e ranibizumabe. O bevacizumabe não foi desenvolvido para uso oftalmológico (seu uso é *off label*), e existem questionamentos relativos ao seu fracionamento/manipulação e segurança para o paciente, com seus possíveis efeitos adversos, como endoftalmite infecciosa. Ainda assim ele foi objeto de análise pela Conitec, dado seu uso consagrado na prática clínica, para a indicação analisada nesse parecer. O parecer da ANVISA sobre o uso *off label* do bevacizumabe para EMD concluiu que, “(...) Portanto, diante de todo o exposto, mesmo que existam evidências científicas da eficácia do uso de Avastin (bevacizumabe) em EMD, ainda existem questões relacionadas à segurança do produto, tanto referentes à distribuição sistêmica e quantidade de partículas para administração intravítrea, quanto devido à necessidade de fracionamento do produto, que precisam ser melhor respondidas. Consideramos que a Anvisa, assim como o Ministério da Saúde, deve levar em consideração todos os riscos associados ao uso do medicamento com uma formulação inadequada para fracionamento e também os custos com o tratamento de efeitos adversos, devido à distribuição sistêmica do produto Avastin (bevacizumabe), além das responsabilidades a serem assumidas pelo Ministério da Saúde, determinando se a relação custo-benefício será, ainda, positiva para o governo e para os pacientes. Por fim, informamos que os seguintes produtos biológicos se encontram regularmente registrados na Anvisa e possuem aprovada a indicação terapêutica para tratamento de EMD: i) Lucentis

<sup>7</sup>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=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](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: 30 jan. 2020.

<sup>8</sup>LAVEZZO, M. M.; HOKAZONO, K.; TAKAHASHI, W. Y.. Tratamento da retinopatia por radiação com injeção intravítrea de bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>): relato de caso. Arq. Bras. Oftalmol., São Paulo, v. 73, n. 4, Aug. 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abo/v73n4/v73n4a16.pdf>>. Acesso em: 30 jan. 2020.

<sup>9</sup>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: 30 jan. 2020.



GOVERNO DO ESTADO  
**RIO DE JANEIRO**

Subsecretaria Jurídica  
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

(ranibizumabe): "tratamento de deficiência visual devido ao edema macular diabético (EMD)"; e ii) Eylia (aflibercepte): "deficiência visual devido ao edema macular diabético (EMD)". " Diante do posicionamento da ANVISA, até o momento não se encontra disponível no SUS a terapia antiangiogênica para EMD<sup>4</sup>.

7. Em caráter informativo, 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 cegueira<sup>6</sup>.

8. O medicamento **Bevacizumabe** foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC<sup>10</sup> para o tratamento de Retinopatia Diabética, Retinopatia Diabética Proliferativa (RDP) e edema macular diabético (EMD), porém o processo foi encerrado a pedido do demandante.

9. Acrescenta-se que, até o momento, o Ministério da Saúde ainda não publicou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas<sup>11</sup> que verse sobre a **Retinopatia Diabética, Retinopatias de fundo e alterações vasculares da retina (CID-10: H35.0) e edema macular – quadro clínico que acomete o Autor** e, portanto, não há lista oficial de medicamentos que possam ser implementados nestas circunstâncias

10. Elucida-se ainda que, até a presente data, nas listas oficiais de medicamentos para dispensação pelo SUS, no âmbito do Município de São João de Meriti e do Estado do Rio de Janeiro, não constam alternativas terapêuticas que possam representar substitutos farmacológicos ao medicamento pleiteado **Bevacizumabe 25mg/mL (Avastin)**.

11. Em caráter informativo, ressalta-se que, conforme observado em consulta ao sítio eletrônico da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), atualmente encontram-se em elaboração o PCDT para tratamento da **Retinopatia Diabética**<sup>12</sup>.

**É o parecer.**

**À 6ª Vara Federal de São João de Meriti da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.**

**CHEILA TOBIAS DA HORA BASTOS**  
Farmacêutica  
CRF-RJ 14680

**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

<sup>10</sup>Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao#B>>. Acesso em: 30 jan. 2020.

<sup>11</sup>Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes#>>. Acesso em: 30 jan. 2020.

<sup>12</sup>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: 30 jan. 2020