



PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS Nº 2008/2022

Rio de Janeiro, 29 de agosto de 2022.

Processo nº 0031395-33.2022.8.19.0002,
ajuizado por [REDACTED].

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas do **V Juizado Especial de Fazenda Pública** da Comarca de Niterói, quanto ao medicamento **Micofenolato de mofetila 500mg**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com os documentos médicos em impresso do Hospital Universitário Antônio Pedro/HUAP/UFF, resumo de alta hospitalar (fl. 28) e laudo médico (fl. 29) preenchidos em 24 de fevereiro de 2022 pelas médicas [REDACTED] e pela médica [REDACTED], a Autora possui histórico de câncer (CA) de mama esquerda, submetida a cirurgia conservadora de mama (quadrantectomia), quimioterapia e radioterapia em 2019. Em dezembro de 2021 quadro de pneumonia. Em janeiro de 2022 com **Poliangeíte microscópica**, ptose palpebral, fotofobia e hiperemia conjuntival a esquerda, quadro de síndrome constitucional com febre, perda ponderal e sintomas respiratórios, insuficiência renal aguda. Fez 2 sessões de hemodiálise após injúria renal aguda, Exame de biópsia apresentando **glomerulonefrite necrosante com crescente**. Anticorpos anti-mieloperoxidase (Anti-MPO) positivo em altos títulos. Anticorpos Anticitoplasma de Neutrófilos (ANCA) fortemente positivo. Pelo quadro de **glomerulonefrite rapidamente progressiva** e forte suspeita de síndrome pulmão-rim, ocasionada por **vasculite sistêmica** associada ao ANCA, foi administrado pulsoterapia de metilprednisolona e ciclofosfamida por 6 meses, com controle parcial da doença. Tem indicação de uso contínuo com imunossupressor oral **Micofenolato de mofetila 500mg** tomar 1 comprimido de 12 em 12 horas, “*para manter o controle da doença, sob risco de perda progressiva da função renal e morte*”. Classificação Internacional de Doença (CID-10) citada: **M31.7 – Poliangeíte microscópica**.

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, dispõe, também, sobre a organização da assistência farmacêutica em três componentes: Básico, Estratégico e Especializado. E, define as normas para o financiamento dos componentes estratégico e especializado da assistência farmacêutica.



3. A Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, estabelece, inclusive, as normas de financiamento e de execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do SUS.
4. A Portaria nº 2.979, de 12 de novembro de 2019, institui o Programa Previne Brasil, que estabelece o novo modelo de financiamento de custeio da Atenção Primária à Saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde.
5. 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).
6. A Deliberação CIB-RJ nº 5.743 de 14 de março de 2019 dispõe sobre as normas de execução e financiamento 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.
7. A Deliberação CIB-RJ nº 6.059 de 09 de janeiro de 2020 atualiza a Deliberação CIB nº 5.743 de 14 de março de 2019, no que tange aos repasses de recursos da União destinados ao Componente Básico da Assistência Farmacêutica.
8. A Portaria nº 007 de 25 de janeiro de 2018 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.
9. A Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, Anexo XXXVIII, institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras e as Diretrizes para a Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no SUS. Para efeito deste Anexo, considera-se doença rara aquela que afeta até 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos, ou seja, 1,3 pessoas para cada 2.000 indivíduos.

DO QUADRO CLÍNICO

1. A **doença renal crônica (DRC)** consiste em lesão renal e perda progressiva e irreversível da função dos rins (glomerular, tubular e endócrina). Em sua fase mais avançada (chamada de fase terminal de insuficiência renal crônica – IRC), os rins não conseguem mais manter a normalidade do meio interno do paciente. A fase terminal, ou fase 5, da insuficiência renal crônica corresponde à faixa de função renal na qual os rins perderam o controle do meio interno, tornando-se este bastante alterado para ser incompatível com a vida. Nesta fase, o paciente encontra-se intensamente sintomático. Suas opções terapêuticas são os métodos de depuração artificial do sangue (diálise peritoneal ou hemodiálise) ou o transplante renal¹.
2. As Glomerulopatias, que em geral são conhecidas como “**glomerulonefrites**”, são doenças que acometem os glomérulos, estruturas constituídas por um tufo de capilares sanguíneos (delimitados por uma cápsula), além de uma série de outros elementos (entre eles, vários tipos de célula), responsáveis pela ultrafiltração do plasma. Podem ter origem nos rins e acometer apenas

¹ JUNIOR, J.E.R. Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, v. 26 (3 suppl 1), n. 3, 2004. Disponível em: <<https://bjnephrology.org/article/doenca-renal-cronica-definicao-epidemiologia-e-classificacao/>>. Acesso em: 26 ago. 2022.



esses órgãos, sendo chamadas de primárias, ou podem ser secundárias a outras doenças, como diabetes, hepatites, doenças autoimunes, dentre outras. Algumas glomerulopatias são acompanhadas de grandes perdas de proteinúria e, em geral, determinam **síndrome nefrótica**, dentre elas, destacam-se: a doença de lesões mínimas, a glomerulosclerose segmentar e focal e a glomerulopatia membranosa².

3. **Glomerulonefrite rapidamente progressiva (GNRP)** é uma síndrome que se caracteriza por declínio rápido da função renal (ao longo de dias ou semanas) associado a uma glomerulonefrite, geralmente em presença de achados sugestivos de síndrome nefrítica aguda. As glomerulonefrites que, clinicamente, têm um comportamento rapidamente progressivo manifestam-se frequentemente, à histopatologia, como glomerulonefrites crescênticas. A classificação dessas glomerulonefrites baseia-se no resultado do exame de imunofluorescência, cujos achados caracterizariam três diferentes mecanismos de injúria glomerular; portanto, é essencial que o material de biópsia renal seja avaliado por esta técnica³. Pode ser classificada em três tipos, de acordo com os achados da imunofluorescência: presença de depósitos lineares (GN por anticorpos anti-membrana basal glomerular); presença de depósitos granulares de imuno-complexos (GN pós-infecciosas, doença de Berger, GN lúpica, GN da crioglobulinemia mista, GN idiopáticas); ausência de depósitos significativos, pauci-imune (**GN da poliangeíte microscópica**, granulomatose de Wegener, GN idiopáticas)⁴.

4. As **vasculites associadas a anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA**, active antineutrophil cytoplasmic antibody) são caracterizadas por uma inflamação sistêmica das artérias de pequeno e médio calibre. Tal inflamação acontece principalmente no trato respiratório superior e inferior e nos rins. Compreendem a granulomatose de Wegener (GW) - agora chamada de granulomatose com poliangeíte - **poliangeíte microscópica (PAM)**, VAA limitada ao rim e síndrome de Churg-Strauss⁵.

5. A **Poliangeíte Microscópica (MPA)** é uma doença rara, auto-imune associada a autoanticorpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA) com pouca ou nenhuma deposição de complexos imunes. As evidências indicam que os ANCA podem ativar neutrófilos e monócitos, e levá-los a atacar as paredes dos vasos. Agentes infecciosos podem desencadear a doença. É uma vasculite sistêmica, inflamatória e necrotizante que afeta predominantemente pequenos vasos (ou seja, pequenas artérias, arteríolas, capilares, vénulas) de múltiplos órgãos. A lesão renal associada à MPA se caracteriza por uma glomerulonefrite crescêntica necrotizante pauci-imune e a doença pode ocorrer com ou sem manifestações extra renais⁶.

² SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. O que são glomerulopatias? Disponível em: < <https://www.sbn.org.br/orientacoes-e-tratamentos/doencas-comuns/glomerulopatias/>>. Acesso em: 26 ago. 2022.

³ SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. Departamento de Nefrologia da AMB. Volume XXVI Número 1 Suplemento 1 Maio 2005. Glomerulonefrite rapidamente progressiva (GNRP). Disponível em: <<https://arquivos.sbn.org.br/uploads/recomendacoes1.pdf>>. Acesso em: 26 ago. 2022.

⁴ BEZERRA, G. *et al.* Glomerulonefrite Rapidamente Progressiva: Relato de Caso e Diagnóstico Diferencial com Granulomatose de Wegener Rapidly Progressive Glomerulonephritis: Case Report and Differential Diagnosis With Wegener's Granulomatosis Relato de Caso Endereço para correspondência. Disponível em: <https://bjnephrology.org/wp-content/uploads/2019/11/jbn_v28n4a08.pdf>. Acesso em: 26 ago. 2022.

⁵ Santana ANC, Woronik V, Halpern ASR, Barbas CSV. Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: update. J Bras Pneumol. 2011;37(6):809-816. Disponível em: <<https://www.jornaldepneumologia.com.br/details/711/pt-BR/atualizacao-do-tratamento-das-vasculites-associadas-a-anticorpo-anticitoplasma-de-neutrofilos>>. Acesso em: 26 ago. 2022.

⁶ OS, T. Orphanet: Poliangeíte microscópica. Disponível em: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=PT&Expert=727>. Acesso em: 26 ago. 2022.



DO PLEITO

1. O **Micofenolato de Mofetila** é um inibidor potente, seletivo, não-competitivo e reversível da inosina monofosfato desidrogenase (IMPDH). Está indicado para: profilaxia da rejeição aguda de órgãos e para o tratamento da primeira rejeição ou da rejeição refratária de órgãos em pacientes adultos receptores de transplantes renais alogênicos; profilaxia da rejeição aguda de órgãos, em pacientes adultos receptores de transplante cardíaco alogênico, na profilaxia da rejeição aguda de órgãos em pacientes adultos receptores de transplante hepático alogênico⁷.

III – CONCLUSÃO

1. Informa-se que o medicamento **Micofenolato de mofetila 500mg não possui indicação em bula** para o tratamento do quadro clínico que acomete a Autora, Glomerulonefrite e vasculite associada a ANCA. Nesses casos, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) caracteriza o uso como “*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. Entretanto, isso não implica que seja incorreto. Pode, ainda, estar sendo estudado, ou em fase de aprovação pela agência reguladora. 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 aprovado⁸.

3. Recentemente foi aprovada a Lei nº 14.313, de 21 de março de 2022, que dispõe sobre os processos de incorporação de tecnologias ao SUS e sobre a utilização pelo SUS de medicamentos cuja indicação de uso seja distinta daquela aprovada no registro da ANVISA, desde que seu uso tenha sido recomendado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – CONITEC, demonstradas as evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança, e esteja padronizado em protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde. O **Micofenolato de Mofetila não foi avaliado** pela CONITEC.

4. Considerando que o uso *off label* pode vir a configurar terapia eficaz, este Núcleo consultou a literatura científica, como forma de avaliar o uso do Micofenolato de mofetila para o caso da Autora, glomerulonefrite e vasculite associada a ANCA.

5. Em estudos de revisão sistemática avaliando o uso de **micofenolato mofetila em vasculite associada a ANCA (2021)**^{9,10,11} o uso do medicamento foi associado significativamente a

⁷ Bula do medicamento Micofenolato de Mofetila por Accord Farmacêutica Ltda. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=25469892016&pIdAnexo=4056080>. Acesso em: 26 ago. 2022.

⁸ 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://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/registro_offlabel.htm>. Acesso em: 26 ago. 2022.

⁹ Berti A, Alsawas M, Jawaid T, Prokop LJ, Lee JM, Jeong GH, Quintana LF, Moiseev S, Vaglio A, Tesar V, Geetha D, Shin JI, Kronbichler A. Induction and maintenance of remission with mycophenolate mofetil in ANCA-associated vasculitis: A systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2021 Dec 15;36:3357. doi: 10.1093/ndt/gfab357. Epub ahead of print. PMID: 34910216.

¹⁰ Xiong A, Xiong C, Yang G, Shuai Y, Liu D, He L, Guo Z, Zhang L, Liu Y, Yang Y, Cui B, Shuai S. The Role of Mycophenolate Mofetil for the Induction of Remission in ANCA-Associated Vasculitis: A Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Mar 1;8:609924. doi: 10.3389/fmed.2021.609924. PMID: 33732714; PMCID: PMC7956966.



maiores taxas de remissão sustentada em estudos envolvendo apenas pacientes com envolvimento renal.

6. De acordo com a Atualização do tratamento das vasculites associadas a anticorpo anticitoplasma de neutrófilos da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia¹² os principais medicamentos usadas na fase de indução são ciclofosfamida, metotrexato, plasmaférese, pulso de metilprednisolona e/ou rituximabe. O **micofenolato de mofetila** também pode ser usado na fase de indução; porém, tem uma eficácia inferior à da ciclofosfamida e à de rituximabe, sendo assim considerada uma droga de segunda linha.

7. Frente o exposto, esse Núcleo informa que **existe embasamento científico** para o uso do **Micofenolato de Mofetila** no quadro clínico apresentado pela Autora. Contudo, recomenda-se **avaliações médicas periódicas** visando estimar a efetividade do tratamento.

8. Em relação ao fornecimento do medicamento, informa-se que o **Micofenolato de Mofetila 500mg é disponibilizado** pela Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES/RJ), através do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF). Contudo, conforme o disposto nas Portarias de Consolidação nº 2 e 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, que estabelecem as normas de financiamento e de execução do CEAF no âmbito do SUS, os medicamentos do CEAF somente serão autorizados e disponibilizados para as doenças descritas na Classificação Estatística Internacional de Problemas e Doenças Relacionadas à Saúde (CID-10) autorizadas. Assim, considerando que a CID-10 **M31.7 – Poliangeíte microscópica** descrita em documento médico **não está contido no rol de patologias cobertas para a dispensação deste fármaco, o acesso ao medicamento, via administrativa, é inviável para o caso da Autora.**

9. Em consulta ao banco de dados do Ministério da Saúde¹³ **não foi encontrado** Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para as enfermidades da Suplicante: **Poliangeíte microscópica, vasculite associada a ANCA, Glomerulonefrite rapidamente progressiva (GNRP).**

10. Insta dizer, que **Poliangeíte microscópica trata-se de uma doença rara** e, nesse sentido, o Ministério da Saúde publicou a Portaria nº 199 de 30 de janeiro de 2014 que instituiu a **Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras**, aprovando as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e instituiu incentivos financeiros de custeio. Ficou estabelecido que a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras¹⁴ tem como objetivo reduzir a mortalidade, contribuir para a redução da morbimortalidade e das manifestações secundárias e a melhoria da qualidade de vida das pessoas, por meio de ações de promoção, prevenção, detecção precoce, tratamento oportuno, redução de incapacidade e cuidados paliativos.

11. Quanto à solicitação da Defensoria Pública do Estado do Rio de Janeiro (fls. 14-15, item “VII - DO PEDIDO”, subitens “b” e “e”), referente ao provimento de “... *outros medicamentos, produtos complementares e acessórios que se façam necessários ao tratamento da moléstia da Autora...*”, ressalta-se que não é recomendado o fornecimento de novos itens sem laudo

¹¹ Xiong A, Xiong C, Yang G, Shuai Y, Liu D, He L, Guo Z, Zhang L, Liu Y, Yang Y, Cui B, Shuai S. The Role of Mycophenolate Mofetil for the Induction of Remission in ANCA-Associated Vasculitis: A Meta-Analysis. Front Med (Lausanne). 2021 Mar 1;8:609924. doi: 10.3389/fmed.2021.609924. PMID: 33732714; PMCID: PMC7956966.

¹² Santana ANC, Woronik V, Halpern ASR, Barbas CSV. Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: update. J Bras Pneumol. 2011;37(6):809-816

¹³ MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – PCDT. Disponível em: <<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas>>. Acesso em: 26 ago. 2022.

¹⁴ BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 199, de 3 de janeiro de 2014. Disponível: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html>. Acesso em: 26 ago. 2022.



**GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO**

Subsecretaria Jurídica

Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

que justifique a necessidade dos mesmos, tendo em vista que o uso irracional e indiscriminado de medicamentos e tecnologias pode implicar em risco à saúde de seus usuários.

12. O **Micofenolato de Mofetila** possui registro ativo na ANVISA.

É o parecer.

Ao V Juizado Especial de Fazenda Pública da Comarca de Niterói do Estado do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

PATRICIA FERREIRA DIAS COSTA

Farmacêutica
CRF-RJ 23437
Mat.: 8542-1

VANESSA DA SILVA GOMES

Farmacêutica
CRF- RJ 11538
Mat. 4.918.044-1

FLAVIO AFONSO BADARÓ

Assessor-chefe
CRF-RJ 10.277
ID. 436.475-02