



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

PARECER TÉCNICO NAT/TJES Nº 1120/2020

Vitória, 28 de setembro de 2020

Processo nº [REDACTED]
impetrado por [REDACTED]
[REDACTED].

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas do 1º Juizado Especial Criminal de Cariacica – MM. Juiz de Direito Dr. Fernando Augusto De Mendonça Rosa – sobre o fornecimento do medicamento: **Denosumabe 60 mg (Prolia®)**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com Inicial a requerente possui osteoporose, com redução de massa óssea, segundo laudo médico (anexo) e necessita fazer uso do medicamento Denosumabe 60 mg (Prolia®).
2. De acordo com documentos de origem médica juntado aos autos, emitidos pelo ortopedista Dr. Ricardo Folador, a paciente possui quadro de osteoporose. Consta a informação de que foram prescritos os medicamentos alendronato e risedronato, porém paciente desenvolveu reação alérgica mediada por IGE (farmacodermia), sendo então suspendo o uso dos mesmos. Consta ainda que fez uso de cálcio 1000 mg/dia, vitamina D 7000 UI/dia e magnésio, sendo orientada a ingestão alimentar de cálcio, exposição ao sol e prática de atividade física.
3. Consta requerimento administrativo do medicamento junto ao SUS (rede estadual de saúde) e o indeferimento da solicitação.
4. Consta prescrição do medicamento pretendido.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

5. Consta resultado de densitometria óssea realizada em 29/07/20 que comprova quadro de osteoporose.

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. Considerando o disposto na **Portaria nº 3.916/GM, de 30 de outubro de 1998**, que estabelece a Política Nacional de Medicamentos e define as diretrizes, as prioridades e as responsabilidades da Assistência Farmacêutica para os gestores federal, estadual e municipal do Sistema Único de Saúde (SUS).
2. Com base na diretriz de Reorientação da Assistência Farmacêutica contida no Pacto pela Saúde, publicado pela **Portaria GM/MS nº 399, de 22 de Fevereiro de 2006**, o Bloco da Assistência Farmacêutica foi definido em três componentes: (1) Componente Básico; (2) Componente de Medicamentos Estratégicos; e (3) Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional. Esse último componente teve a sua denominação modificada pela Portaria GM/MS nº 2981, republicada no DOU em 01 de dezembro de 2009, para Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.
3. A Portaria GM/MS nº 2.981, de 26 de novembro de 2009, regulamentou o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica – CEAF, como parte da Política Nacional de Assistência Farmacêutica do Sistema Único de Saúde, tendo como objetivo a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde, revogando todas as portarias vigentes, exceto as que publicaram os PCDT. Já a **Portaria GM/MS nº 1.554, de 30 de julho de 2013**, que dispõe sobre as regras de financiamento e



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), é a que regulamenta o elenco atual do CEAF.

4. A dispensação dos medicamentos do CEAF é realizada de acordo com o acompanhamento farmacoterapêutico previsto pelos protocolos de tratamento publicados pelo Ministério da Saúde que são desenvolvidos com base nos critérios da Medicina Baseada em Evidências e têm como objetivo estabelecer claramente os critérios de diagnóstico de cada doença, o tratamento preconizado com os medicamentos disponíveis nas respectivas doses corretas, os mecanismos de controle, o acompanhamento e a verificação de resultados, e a racionalização da prescrição e do fornecimento dos medicamentos.
5. **A Portaria Nº 451, de 09 de junho de 2014 aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose.**

DA PATOLOGIA

1. A **osteoporose** é a doença óssea metabólica mais comum e a principal causa de fraturas por fragilidade esquelética. Várias reuniões de consenso sobre osteoporose continuam aceitando a definição sugerida pela OMS, em 1994, como uma desordem esquelética caracterizada por redução da massa óssea com alterações da microarquitetura do tecido ósseo levando a redução da resistência óssea e ao aumento de suscetibilidade a fraturas.
2. A definição operacional de osteoporose sugerida pela OMS indica que valores de densidade mineral óssea inferiores a 2,5 desvios padrão da média de valor de pico em adultos jovens (escore T < -2,5) são compatíveis com o diagnóstico, devido ao alto risco de fraturas.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

3. Vários fatores de risco estão associados tanto com o desenvolvimento de osteoporose quanto com suas fraturas: história previa de fratura, baixo peso, sexo feminino, raça branca, fatores genéticos (como existência de parente de primeiro grau com fratura sem trauma ou com trauma mínimo), fatores ambientais (tabagismo, consumo abusivo de bebidas alcoólicas e cafeína, inatividade física), baixa ingestão de cálcio alimentar, estado menstrual (menopausa precoce, menarca tardia, amenorreias), drogas (corticosteroides, antiepilépticos), doenças endocrinológicas (hiperparatireoidismo primário, tireotoxicose, síndrome de Cushing, hipogonadismos e diabetes mellitus), hematológicas (mieloma múltiplo), reumatológicas (artrite reumatoide), gastroenterológicas (síndrome de má absorção, doença inflamatória intestinal, doença celíaca) e doenças neurológicas (demência). Entretanto, os fatores de risco associados a fraturas são considerados mais importantes.

4. Atualmente, o diagnóstico é confirmado pela densitometria óssea. A densitometria de dupla energia baseada em raios-X (DEXA) é técnica eficaz, sendo considerada hoje em dia como o “padrão ouro” em relação a densitometria óssea. A densitometria óssea está bem indicada em: mulheres com deficiência de estrogênios e com fatores de risco para a osteoporose, em indivíduos com terapêutica prolongada com glicocorticoides, em indivíduos com anormalidades na coluna vertebral, em indivíduos com hiperparatireoidismo primário, e como controle de tratamento da osteoporose.

DO TRATAMENTO

1. Os bifosfonatos são a classe de drogas de primeira escolha no manejo da **osteoporose**, devendo ser utilizados com suplementação de cálcio e de vitamina D, conforme já definido. Estas drogas demonstraram ser capazes de melhorar a densidade mineral óssea e reduzir a incidência de fraturas em prevenção secundária.

2. Entre os bifosfonatos, o alendronato e o risedronato, são preferíveis devido a maior



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

documentação de benefício em prevenção de fraturas e a maior comodidade posológica. Os estudos com pamidronato são limitados, mas esta droga pode ser usada ciclicamente por via intravenosa, o que não afeta o trato gastroesofágico.

3. O uso de bifosfonatos está contraindicado em casos de hipersensibilidade, doença esofágica (acalasia, estenose), impossibilidade de o paciente se manter em ortostatismo por pelo menos 30 minutos para uso oral, depuração da creatinina endógena abaixo de 35 e hipocalcemia (deve ser corrigida antes do início do tratamento).

DO PLEITO

1. **Denosumabe:** segundo a bula do medicamento no sítio eletrônico do fabricante, o mesmo está indicado para o tratamento de osteoporose em mulheres na fase pós-menopáusia, assim como para tratar perda óssea em pacientes submetidos a tratamento de câncer de próstata ou de mama que causam diminuição hormonal.

III – DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

1. O medicamento **Denosumabe (Prolia®)** não está padronizado em nenhuma lista oficial de medicamentos para dispensação por meio do SUS, no âmbito do Estado do Espírito Santo, assim como não está contemplado em nenhum Protocolo do Ministério da Saúde.
2. No entanto, a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e o **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para o tratamento da Osteoporose, o qual foi elaborado com base nas melhoras**



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

evidências científicas disponíveis, padronizou e incorporou os seguintes medicamentos: **Calcitriol, Calcitonina, Raloxifeno, Pamidronato** e o **bifosfonato Risedronato**, os quais estão disponíveis na rede estadual de saúde, através das Farmácias Cidadãs Estaduais. Já na rede Municipal de saúde estão disponíveis os medicamentos: **Carbonato de cálcio, Carbonato de cálcio+colecalciferol e o bifosfonato Alendronato de sódio**, disponibilizados nas Farmácias das Unidades Básicas de Saúde do município.

3. **Os bisfosfonatos são a classe de medicamentos de primeira escolha no manejo da osteoporose.** Estes medicamentos demonstraram ser capazes de melhorar a densidade mineral óssea e reduzir a incidência de fraturas em prevenção secundária, principalmente quando associado a medidas não farmacológicas, que incluem a prática de atividade física (desde que não exista contraindicação) e o consumo adequado de cálcio por meio de dieta balanceada ou ainda a prescrição de cálcio ou de cálcio e vitamina D, quando a dieta não suprir as reservas necessárias.
4. Por não haver comprovação de superioridade clínica em relação às alternativas recomendadas, não foi contemplado no referido Protocolo Ministerial o medicamento Denosumabe (pleiteado). Nos estudos em que o medicamento Denosumabe foi comparado aos bisfosfonados, **não foi demonstrada superioridade em desfechos clínicos, bem como faltam evidências de segurança em longo prazo.**
5. De acordo com o Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, deve se considerar a seguinte forma de monitoramento e condutas clínicas:
 - Densitometria ao final do primeiro ano:
 - igual ou melhor que a basal: manter tratamento e repetir o exame a cada 2



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

anos;

- pior que a basal (com redução significativa do escore): manter tratamento e repetir o exame em 1 ano.
- Densitometria ao final do segundo ano:
- igual ou melhor que uma das anteriores: manter tratamento e repetir o exame a cada 2 anos;
- pior que as duas anteriores (com redução significativa do escore): considerar falha terapêutica e suspender o tratamento.

6. Portanto, frisa-se que para se **comprovar a refratariedade com o tratamento prévio instituído** (com medicamentos padronizados por exemplo), **é preciso que sejam comparados os resultados das densitometrias desde o momento do diagnóstico até o segundo ano de tratamento.**

7. Revisões sistemáticas comparando os bifosfonados e denosumabe apontaram que os **bifosfonatos são mais eficazes em reduzir os riscos de fraturas e o denosumabe mais eficaz em aumentar a massa óssea, não sendo observadas diferenças entre o tratamento com os bifosfonatos e o denosumabe, quando analisados os eventos adversos.** Na comparação geral o denosumabe mostrou uma diferença significativa na redução de fraturas não vertebrais (RR = 0,86; IC95% 0,74 – 1,00), mas também mostrou significativo aumento nos eventos adversos sérios relacionados à infecção (RR = 1,23; IC95% 1,00 – 1,52). **Entretanto, quando os resultados foram comparados apenas entre os pacientes que receberam denosumabe e bifosfonatos não houve evidências que comprovem que há diferenças entre os dois tratamentos em qualquer dos desfechos, ou seja: o denosumabe não demonstra diferença em relação a eficácia se comparado ao tratamento com os bifosfonatos.**



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

8. Ressalta-se que nos documentos médicos juntados aos autos consta a informação de que foram prescritos os medicamentos alendronato e risedronato, porém paciente desenvolveu reação alérgica mediada por IGE (farmacodermia), sendo então suspenso o uso dos mesmos.

9. Pertinente esclarecer que as reações de hipersensibilidade, segundo a World Allergy Organization (WAO), podem ser alérgicas ou não-alérgicas, conforme apresentem ou não mecanismo imunológico como desencadeante. A presença de anticorpos IgE específicos a um fármaco no contexto de uma história clínica compatível, possui um importante valor preditivo.

10. Quanto ao diagnóstico etiológico de qual foi o medicamento causador da reação, a história e o exame físico não são suficientes. Nesses casos, testes in vivo e in vitro poderiam ajudar a afastar ou confirmar os fármacos suspeitos. Porém, os testes in vitro, em geral, têm pouco valor na prática clínica, haja vista a pequena gama de exames disponíveis comercialmente e baixa sensibilidade. Dessa forma, o diagnóstico etiológico envolve quase que exclusivamente história clínica e testes in vivo. Os testes in VIVO podem ser divididos em testes cutâneos ou provocação. Os testes cutâneos visam documentar a presença de uma sensibilização alérgica ao agente testado, de acordo com o mecanismo de hipersensibilidade envolvido no processo, e os testes de provocação, considerados o padrão ouro no diagnóstico, visam confirmar ou excluir a hipersensibilidade àquele fármaco, independentemente do mecanismo fisiopatológico envolvido. **Por fim, o diagnóstico de uma reação de hipersensibilidade a medicamento (RHM) é realizado após detalhada história clínica e a realização de testes in vivo: cutâneos ou de provocação.**

9. Ocorre que no presente caso não foi encaminhado a este Núcleo o teste de hipersensibilidade realizado que comprove o mecanismo imunológico da reação, conforme preconizado internacionalmente, ou laudo de alergis-



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

ta ou de imunologista que comprove a reação alérgica informada. Da mesma forma, pontuamos ainda que não constam informações técnicas pormenorizadas e consideradas relevantes, por exemplo, qual o tipo de reação alérgica apresentada, quais os manejos clínicos realizados para minimizar tal reação, bem como demais tomadas de decisões clínicas realizadas (se existiram, quais foram estas, por exemplo uso de outras estratégias para minimizar o quadro de alergia relatado).

10. É importante frisar que, até o momento, não existe nenhum medicamento capaz de proporcionar a reversão da osteoporose estabelecida, mas apenas a prevenção da progressão do quadro osteoporótico já estabelecido.

11. Pertinente ressaltar que a aquisição de apresentações farmacêuticas e medicamentos não padronizados pelo serviço público de saúde devem ficar reservados apenas aos casos de falha terapêutica comprovada ou contraindicação absoluta a todas as opções disponibilizadas na rede pública, desde que o produto ou medicamento solicitado tenha comprovadamente evidências científicas robustas quanto ao seu uso e não para as escolhas individuais, principalmente levando em consideração a gestão dos recursos.

12. **Frente ao exposto este Núcleo entende que, com base apenas nas informações anexadas aos autos, não é possível afirmar acerca da imprescindibilidade de uso do medicamento não padronizado ora pleiteado, para o caso em tela, uma vez que não ficou tecnicamente comprovada a refratariedade frente a todas as alternativas terapêuticas disponibilizadas na rede pública de saúde para tratamento da osteoporose.**





Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

REFERÊNCIAS

ZANETTE, Eliane.; et al. Avaliação do diagnóstico densitométrico de osteoporose/osteopenia conforme o sítio ósseo. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-27302003000100006&script=sci_arttext>. Acesso em 28 setembro 2020.

DISTRITO FEDERAL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME**. Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

DISTRITO FEDERAL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose**. Portaria Nº 451, de 09 de Junho de 2014. Brasília. Disponível em: <<http://u.saude.gov.br/images/pdf/2014/junho/10/Republica----o-Portaria-n---451-de-09-de-junho-de-2014-atual.pdf>>. Acesso em 28 setembro 2020.

DENOSUMABE. Bula do medicamento Prolia®. Disponível em: <<http://www.cidmed.com.br/medico/bulas/prolia.pdf>>. Acesso em 28 setembro 2020.

DENOSUMABE. Carta aos profissionais de saúde: “Risco de Fratura Femoral Atípica com PROLIA®. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/8c96ac804c585eeeb844f8dc39d59d3e/Risco+de+Fratura+Femoral+At%C3%ADpica+com+Prolia.pdf?MOD=AJPERES>>. Acesso em 28 setembro 2020.

ESPÍRITO SANTO. Secretaria Estadual de Saúde. Gerência Estadual de Assistência Farmacêutica (GEAF). **Informação da Comissão Estadual de Farmacologia e Terapêutica número 273/2010**. Vitória, novembro 2010. Acesso em 28 setembro 2020.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

Nota Técnica Tribunal de Justiça de Minas Gerais. Denosumabe para tratamento de paciente portadora de osteoporose. Disponível em:

<https://bd.tjmg.jus.br/jspui/bitstream/tjmg/9975/1/NT%201226%20-%20Prolia%20-%20Denosumabe.pdf>. Acesso em 28 setembro 2020.

Reações de hipersensibilidade a medicamentos. Disponível

em: <http://www.sbai.org.br/revistas/Vol322/ART%202-09%20-%20GP%20-%20Rea%C3%A7%C3%B5es%20de%20Hipersensibilidade%20a%20Medicamentos%20-%20parte%20I.pdf>.

Acesso em 28 setembro 2020.