



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

PARECER TÉCNICO NAT/TJES Nº 1737/2019

Vitória, 22 de outubro de 2019.

Processo n° [REDACTED]
[REDACTED] impetrado por
[REDACTED].

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas da 5ª Vara da Fazenda Pública Estadual e Municipal de Vitória – MM. Juiz de Direito Dr. Ubirajara Paixão Pinheiro – sobre: **Trastuzumabe e exame imuno-histoquímico.**

I – RELATÓRIO

1. De acordo com inicial a paciente é portadora de neoplasia de estômago metastática peritônio e ovários, sendo necessário que a autora se submeta ao exame para averiguar o status do HER2 e, caso positivo, inicie imediatamente o tratamento com a medicação Trastuzumabe.
2. Às fls. 14 consta laudo médico emitido em receitário proveniente da clínica particular Cecon, datado de 17/10/19, com as seguintes informações: **portadora de neoplasia de estômago metastática peritônio e ovários, EC IV.** Atualmente faz tratamento oncológico no Hospital Santa Rita de Cássia pelo Sistema Único de Saúde. Tumores gástricos metastáticos HER2 positivo se beneficiam com ganho indiscutível de sobrevida global e sobrevida livre de progressão do uso do bloqueio do HER2 associado a quimioterapia seguido de manutenção. Dessa forma a opção de tratamento hoje disponível constitui o uso dos medicamentos trastuzumabe conforme preconizado pelos guidelines nacionais e internacionais. Dessa forma, oriento a realização de imuno-histoquímica para pesquisa de HER2 e caso HER2 positivo de tratamento paliativo com o medicamento trastuzumabe concomitante a quimioterapia baseada nos dados do estudo toga. Ressalto que uso de trastuzumabe faz parte dos protocolos de



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

tratamento internacionais e nacionais, sendo a indicação aprovada para uso pela ANVISA, entretanto o alto custo ainda não permitiu a incorporação do mesmo no sistema público de saúde. Indico à paciente que faça a pesquisa do status do HER2 e caso positivo o uso do Trastuzumabe. Devido idade e volume de doença, acrescento que a paciente necessita de início imediato das medicações. Vale frisar que o atraso no início do tratamento contribuirá para progressão da doença e rápida deterioração do quadro clínico e conseqüente óbito da paciente.

3. Às fls. 18 consta laudo médico emitido em receitário do HUCAM NA DATA DE 10/10/19, com as seguintes informações: paciente com 35 anos, admitida nesta Unidade no dia 08/10/2019 com história de epigastralgia associada a vômitos pós-prandiais precoces, hiporexia e emagrecimento há 4 meses com piora nas últimas semanas. Em investigação de neoplasia gástrica. Submetida a videolaparoscopia diagnóstica + biópsia de implante omental + lavado peritoneal no dia 09/10/2019. No intraoperatório foram evidenciados: implante peritoneal em cicatriz umbilical (linfonodo de Maria José), ascite em pequena quantidade, múltiplos pequenos implantes em parede abdominal e esparsos em diafragma e lesão em ovário direito sugestivo de implante (Krukenberg). Material encaminhado para biópsia. Paciente estável pós-procedimento, recebe alta em 10/10/2019 com receituário médico, encaminhamento ao ambulatório do hospitalar para oncologia clínica para avaliação e acompanhamento.
4. Às demais fls. constam outros documentos que versam acerca do caso em tela, como resultados de exames, a saber: endoscopia digestiva alta, tomografia computadorizada do abdome total (papel timbrado da Unimed Vitoria), exame anatomopatológico (papel timbrado do HUCAM) e laudo anatomopatológico (laboratório PAT). Ressalta-se que exame anatomopatológico realizado no HUCAM consta impressão diagnóstica: adenocarcinoma metastático pouco diferenciado e no laudo anatomopatológico realizado no PAT laboratório consta impressão diagnóstica: adenocarcinoma invasor, tipo intestinal de Lauren, ulcerado.



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

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. A Atenção Oncológica do SUS foi instituída através da **Portaria GM/MS nº 2439 de 08/12/2005 como a Promoção, Prevenção, Diagnóstico, Tratamento, Reabilitação e Cuidados Paliativos, a serem implantadas em todas as unidades federadas, respeitadas as competências das três esferas de gestão.**
2. A **Portaria SAS/MS nº 741, de 19 de dezembro de 2005**, atualizada pela Portaria SAS/MS nº 62, de 11 de Março de 2009, considerando a necessidade de garantir o acesso da população à assistência oncológica, definiu os serviços de atendimento a estes usuários, a saber:
 - 2.1 Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) é o hospital que possua condições técnicas, instalações físicas, equipamentos e recursos humanos adequados à prestação de assistência especializada de alta complexidade para o diagnóstico definitivo e tratamento dos cânceres mais prevalentes no Brasil.
 - 2.2 Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) é o hospital que possua as condições técnicas, instalações físicas, equipamentos e recursos humanos, diagnóstico definitivo e tratamento de todos os tipos de câncer.
 - 2.3 Centro de Referência de Alta Complexidade em Oncologia é o serviço que exerce o papel auxiliar, de caráter técnico, ao Gestor do SUS nas políticas de Atenção Oncológica.
3. **Os Serviços de Atendimento Oncológico tem como responsabilidade proporcionar Assistência Especializada e integral aos pacientes de câncer, atuando nas áreas de prevenção, detecção precoce, diagnóstico e**



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

tratamento de pacientes em acompanhamento, incluindo o planejamento terapêutico integral dos mesmos.

4. De acordo com o Art. 14 Portaria SAS/MS nº 741/05: “As unidades e centros credenciados para prestar serviços assistenciais de alta complexidade em oncologia deverão submeter-se à regulação, fiscalização, controle e avaliação do Gestor estadual e municipal, conforme as atribuições estabelecidas nas respectivas condições de gestão”.
5. O atendimento destes pacientes pelos serviços oncológicos tem seu custeio financiado através do pagamento dos procedimentos realizados, incluídos nas Tabelas de Procedimento do SUS. O custo dos medicamentos antineoplásicos utilizados no tratamento de quimioterapia para tumores malignos está incluído no valor dos procedimentos contidos na Tabela.
6. A **Portaria SAS/MS nº 62, de 11 de março de 2009** estabelece que a Tabela de Habilitações de Serviços Especializados do Sistema do Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde – SCNES define os complexos hospitalares e habilita os estabelecimentos de saúde de alta complexidade em oncologia.
7. A Lei 12.401 de 24 de abril de 2011, Altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS.

“Art. 19 – São vedados, em todas as esferas de gestão do SUS:

I – o pagamento, o ressarcimento ou o reembolso de medicamento, produto e procedimento clínico ou cirúrgico experimental, ou de uso não autorizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA;

II – a dispensação, o pagamento, o ressarcimento ou o reembolso de medicamento e produto, nacional ou importado, sem registro na Anvisa.”



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

DA PATOLOGIA

1. No Brasil, o câncer de estômago, excetuando-se o não melanótico de pele, é o quinto tipo de câncer mais frequente, sendo o terceiro mais frequente entre os homens e o quinto entre as mulheres. Em ambos os gêneros, a incidência aumenta a partir de 35-40 anos em intensidades diferentes. A incidência desse tipo de tumor vem diminuindo, mas a taxa de mortalidade permanece alta.
2. Apesar de sua etiologia ser desconhecida, há fatores hereditários e não hereditários claramente associados ao aparecimento e desenvolvimento do câncer gástrico. Os fatores de risco conhecidos são os seguintes: 1) infecção gástrica pelo *Helicobacter pylori*; 2) idade avançada e sexo masculino; 3) hábitos de vida, como dieta pobre em produtos de origem vegetal, dieta rica em sal, consumo de alimentos conservados de determinadas formas, como defumação ou conserva, e exposição a drogas, como tabagismo; 4) gastrite atrófica crônica, metaplasia intestinal da mucosa gástrica, anemia perniciosa, pólipos adenomatosos do estômago e gastrite hipertrófica gigante; e 5) história pessoal ou familiar de algumas condições hereditárias, como o próprio câncer gástrico e a polipose adenomatosa familiar.
3. O tipo histopatológico mais comum do câncer gástrico é o adenocarcinoma, que corresponde a mais de 90% dos casos de neoplasia maligna do estômago. O adenocarcinoma do estômago pode ser subdividido em dois tipos: o **difuso de Lauren** e o intestinal. **O primeiro apresenta-se com padrão infiltrativo, com extensão submucosa e metástases precoces, acomete mais mulheres em idade jovem, do tipo sanguíneo A, e está associado a pior prognóstico.** O tipo intestinal é um tumor mais diferenciado, acomete mais homens, em especial idosos, e evolui principalmente de lesões pré-malignas.
4. O diagnóstico de câncer gástrico é feito geralmente a partir de uma queixa clínica relacionada a sintomas do trato digestivo alto (plenitude gástrica, sangramento digestivo alto ou baixo, náusea e vômitos) ou a sintomas constitucionais (perda de peso, anorexia e astenia). A anamnese e o exame físico nortearão a investigação



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

diagnóstica subsequente. É importante observar que o diagnóstico clínico do câncer gástrico é difícil, porque não há sintomas patognomônicos. Além disso, a doença pode cursar assintomática, inclusive na sua fase mais avançada, já metastática.

5. Quando da suspeita do diagnóstico, o paciente deve ser submetido à endoscopia digestiva alta, pela qual será realizada biópsia de lesões suspeitas e se descreverá a localização de lesões (cárdia com especial atenção à junção gastroesofágica, fundo, corpo, antro e piloro) e o grau de disseminação no órgão. Mesmo que uma lesão caracteristicamente neoplásica não seja encontrada, biópsias de alterações inespecíficas e amostras aleatórias devem ser feitas.
6. Todo paciente com câncer gástrico metastático e indicação de tratamento sistêmico deve ter o material tumoral avaliado para expressão de c-erb-B2. Avaliar esta expressão por imuno-histoquímica. São considerados positivos tumores +3/+3. Casos +2/+3 devem ser confirmados por hibridização in situ (FISH, SISH ou CISH).

DO TRATAMENTO

1. O tratamento do câncer de estômago é cirúrgico sempre que exequível e o único que isoladamente pode curar o doente. Aproximadamente 85% dos pacientes com esse diagnóstico são candidatos à cirurgia e, destes, a metade pode ter o tumor ressecado e um quarto com intenção curativa. No entanto, a taxa de recidiva após a cirurgia é alta.
2. A ressecção endoscópica, desde que realizada em monobloco, com margens de segurança laterais e em profundidade, pode ser indicada como tratamento exclusivo para o adenocarcinoma gástrico bem diferenciado (classificação de Nakamura) ou intestinal (classificação de Lauren).
3. As recomendações quanto à cirurgia são apresentadas a seguir por estágio e localização do tumor no estômago:
 - EC O e EC IA: A gastrectomia com linfadenectomia tem intuito curativo.



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

- EC IB a IIIC: gastrectomia subtotal distal, se a lesão não compromete o fundo gástrico ou a junção gastroesofágica, associada à linfadenectomia OU gastrectomia total, se a lesão envolve a cárdia ou o corpo difusamente, associada à linfadenectomia.
- EC IV: A cirurgia tem como objetivo o controle de sintomas, como dor, sangramento ou obstrução. Pode haver benefício na ressecção, mesmo multivisceral, em pacientes com doença à distância. Nesses casos, a esplenectomia foi identificada como fator de risco para maior morbidade.

4. A radioterapia pode ser utilizada em combinação com quimioterapia, antes ou depois da cirurgia. Estudos que comparem o efeito da radioterapia isolada não estão disponíveis. A quimioterapia pode ser pré-operatória (prévia ou dita neoadjuvante), perioperatória ou pós-operatória (adjuvante), associada ou não à radioterapia, dependendo do estágio da neoplasia e das condições do paciente.

5. Para pacientes com doença avançada, a quimioterapia paliativa demonstrou ser melhor do que medidas de suporte exclusivas em pelo menos duas revisões sistemáticas, com impacto benéfico sobre a sobrevida e a qualidade de vida. Havendo resposta clínica inicial, o tratamento deve ser mantido enquanto tiver benefício clínico inequívoco sem toxicidade inaceitável. Inexiste benefício demonstrado de tratamento de manutenção, apesar da alta taxa de recidiva em pacientes com doença avançada.

6. Esquemas de dois quimioterápicos, sendo um deles uma fluoropirimidina (fluorouracila ou capecitabina) e o outro um quimioterápico derivado da platina são os recomendados. A inclusão de um terceiro quimioterápico não tem benefício claro.

7. Desde que Bang YJ et al. publicaram um ensaio clínico randomizado demonstrando benefício na sobrevida global com o uso de trastuzumabe em tumores do estômago avançados que superexpressam o receptor HER2, a inclusão de quimioterápicos-alvo vem sendo testada nessa situação clínica. **Porém, uma revisão sistemática publicada em 2016 reafirma as conclusões de revisões anteriores de que é incerto o**



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

benefício desses medicamentos (principalmente anti-VEGF e anti-EGFR) em primeira linha na sobrevida ou qualidade de vida dos pacientes. Porém, há evidências suficientes do aumento dos efeitos adversos. Os autores concluem que ensaios clínicos de qualidade metodológica mais robusta devem ser disponibilizados.

DO PLEITO

1. **Trastuzumabe (Herceptin®)** – O trastuzumabe é um anticorpo monoclonal humanizado derivado da tecnologia do DNA recombinante, que atinge seletivamente o domínio extracelular da proteína do receptor-2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2). Está indicado para:
 - tratamento de pacientes com câncer de mama metastático que apresentam tumores com superexpressão do HER2: em monoterapia para o tratamento de pacientes que já tenham recebido um ou mais tratamentos quimioterápicos para suas doenças metastáticas; em combinação com paclitaxel ou docetaxel para o tratamento de pacientes que ainda não tenham recebido quimioterapia para suas doenças metastáticas.
 - tratamento de pacientes com câncer de mama inicial HER2-positivo: após cirurgia, quimioterapia (neoadjuvante ou adjuvante) e radioterapia (quando aplicável); após quimioterapia adjuvante com doxorrubicina e ciclofosfamida, em combinação com paclitaxel ou docetaxel; em combinação com quimioterapia adjuvante de docetaxel e carboplatina; em combinação com quimioterapia neoadjuvante seguida por terapia adjuvante com Trastuzumabe para câncer de mama localmente avançado (inclusive inflamatório) ou tumores > 2 cm de diâmetro.
 - **câncer gástrico avançado: Trastuzumabe em associação com capecitabina ou 5-fluorouracil (5-FU) intravenoso e um agente de platina é indicado para o tratamento de pacientes com**



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

adenocarcinoma inoperável, localmente avançado, recorrente ou metastático do estômago ou da junção gastroesofágica, HER2-positivo, que não receberam tratamento prévio contra o câncer para sua doença metastática.

2. **Exame imuno-histoquímico para pesquisa de HER2:** consiste na utilização de anticorpos monoclonais (marcadores) para determinar a origem tecidual e o diagnóstico definitivo de neoplasias malignas inespecíficas ao exame histopatológico. Máximo de 06 marcadores por paciente.

- 2.1 Imuno-histoquímica de neoplasias malignas (por marcador) – 02.03.02.004-9: Procedimento de média complexidade, padronizado pelo SUS e de responsabilidade da SESA (Secretaria de Estado da Saúde).

III – DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

1. Quanto ao pleito de **exame imunohistoquímico para pesquisa de HER2**, considerando paciente portadora de neoplasia de estômago metastática peritônio e ovários – EC IV, considerando que pacientes com câncer gástrico metastático e indicação de tratamento sistêmico deve ter o material tumoral avaliado para expressão de c-erb-B2, **este Núcleo entende que o exame pleiteado está indicado para o caso em tela, sendo o mesmo padronizado no SUS.**
2. Em relação ao pleito do medicamento **Trastuzumabe**, primeiramente cabe esclarecer que o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. Os hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia, denominados de UNACON's e CACON's, conforme Portaria SAS/MS nº 741, de 19 de dezembro de 2005, é que são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar



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

conforme o respectivo procedimento.

3. Portanto, os CACON'S, são unidades hospitalares públicas ou filantrópicas que dispõem de todos os recursos humanos e tecnológicos necessários à assistência integral do paciente de câncer, sendo responsáveis pela confirmação diagnóstica dos pacientes, estadiamento, assistência ambulatorial e hospitalar, atendimento das emergências oncológicas e cuidados paliativos, e inclusive, pelo fornecimento de todos os medicamentos necessários aos pacientes portadores de câncer. Para tanto, há a necessidade de inserção do paciente em unidade de atendimento do SUS, pertencente à Rede de Atenção Oncológica, para haver acesso ao tratamento oncológico.
4. **Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.**
5. No presente caso, de acordo com os documentos que este Núcleo teve acesso, a **paciente vem realizando tratamento em um CACON, qual seja o Hospital Santa Rita de Cássia, entretanto o documento médico que solicita o medicamento e exame em questão é oriundo de serviço particular de saúde (Cecon).**
6. No tocante ao medicamento **Trastuzumabe**, informamos que possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) na categoria de antineoplásico, sendo indicado, em associação com capecitabina ou 5-fluorouracil (5-FU) intravenoso e um agente de platina, para o tratamento de pacientes com adenocarcinoma inoperável, localmente avançado, recorrente ou metastático do estômago ou da junção gastroesofágica, HER2-positivo, que não receberam tratamento prévio contra o câncer para sua doença metastática.
7. Quanto as evidências sobre o tratamento do câncer de estômago metastático, desde a



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

publicação de um ensaio clínico randomizado demonstrando benefício na sobrevida global com o uso de trastuzumabe em tumores do estômago avançados que superexpressam o receptor HER2, a inclusão de quimioterápicos-alvo vem sendo testada nessa situação clínica. **Porém, as evidências atualmente disponíveis concluem que é incerto o benefício desses medicamentos (principalmente anti-VEGF e anti-EGFR) em primeira linha na sobrevida ou qualidade de vida dos pacientes, sendo necessários ensaios clínicos de qualidade metodológica mais robusta (ensaio clínico randomizado, controlado, amostra grande, de longa duração) que demonstrem segurança e eficácia.**

8. No presente caso, os documentos de origem médica anexados aos autos não informam de maneira pormenorizada o atual quadro clínico da paciente, bem como os tratamentos realizados previamente (período de uso e associações empregadas), sejam eles cirúrgicos, quimioterapia ou radioterapia.
9. **Cabe ressaltar que o tratamento quimioterápico do câncer de estômago metastático, como é o caso da Requerente, é paliativo, tem como objetivo estender o tempo de vida com preservação ou melhora da qualidade de vida da paciente, sem promover a cura.**
10. Frente ao exposto, caso se confirme tumor HER2 positivo após realização do exame imuno-histoquímico, deve-se considerar que o tratamento do câncer de estômago metastático com o Trastuzumabe é paliativo, portanto, mediante ausência de evidências quanto a eficácia e segurança desse medicamento, considerando ainda a ausência de informações sobre atual quadro clínico da paciente e tratamentos anteriormente realizados, **não podemos afirmar que este medicamento se constitui em única alternativa de tratamento para esta paciente, sendo neste caso a responsabilidade pela utilização do medicamento de exclusiva responsabilidade do médico prescritor.**



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

11. Considerando que os documentos médicos juntados aos autos que solicitam o exame e prescrevem o medicamento pleiteado foram emitidos por clínica médica particular, entende-se que para receber todo o tratamento necessário (como por exemplo exames e medicamentos antineoplásicos) para a patologia que a acomete através do SUS, é imprescindível que a paciente, além de ser cadastrada em uma unidade credenciada como CACON/UNACON, que a prescrição seja originada do corpo clínico da referida unidade.

12. **Por fim, esclarecemos que caso a paciente esteja em tratamento pelo Plano de Saúde, entende-se que cabe ao mesmo o custeio de todo o tratamento, incluindo tanto o exame quanto o medicamento prescrito pelo médico assistente.**

[Redacted signature block]

[Redacted signature block]

[Redacted signature block]



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

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil 1998**. Rio de Janeiro, 1998. Disponível em: <<http://www.inca.org.br/epidemiologia/estimativa98/index.html>>. Acesso em: 23 outubro 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil 1998**. Rio de Janeiro, 1998. Disponível em: <<http://www.inca.org.br/epidemiologia/estimativa98/index.html>>. Acesso em: 23 outubro 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria Conjunta nº 03, de 15 de janeiro de 2018. **Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Estômago**. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/janeiro/17/Portaria-Conjunta-DDT-Adenocarcinoma-de-Estomago-17-07-2018.pdf>. Acesso em: 23 outubro 2019.

ADENOCARCINOMA DE ESTÔMAGO. Disponível em: https://www.sbec.org.br/images/diretrizes/diretrizes_pdfs/Adenocarcinoma_de_Estomago.pdf. Acesso em: 23 outubro 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em Oncologia/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.