



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

PARECER TÉCNICO/NAT/TJES Nº 139/2019

Vitória, 23 de janeiro de 2019

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

O presente Parecer Técnico visa atender à solicitação de informações técnicas do Juizado Especial e da Fazenda Pública da Comarca de Cachoeiro de Itapemirim – MM. Juiz de direito Dr. Fábio Pretti – sobre o medicamento: **Aclasta® (Ácido zoledrônico 5mg/100ml)**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com a Petição inicial a Autora, com 59 anos, é portadora de osteoporose, necessitando do medicamento **Ácido zoledrônico 5mg/100ml**. Relata que solicitou junto ao SUS e foi negado.
2. Às fls. não numeradas consta Densitometria óssea, 02/01/2019, fêmur total -1,3 t-score, colo femoral -2,4 e rádio 1/3 -0,6. Conclusão diagnóstica: análise comparativa com a densitometria anterior não demonstrou variação significativa da DMO no fêmur total.
3. Às fls. 11 consta formulário da Defensoria pública preenchido pelo médico assistente, onde relata paciente portadora de osteoporose, CID 10 M81.0, portadora de osteoporose, solicita ácido zoledrônico, já fez uso de cálcio/ vitamina D3.
4. Às fls. 12 consta receituário emitido em 15/10/18, com prescrição do medicamento **Ácido zoledrônico 5mg/100ml- Aclasta®**), aplicar 1 frasco 5mg intravenosa em pelo menos 15 minutos, 1x ao ano.



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

5. Às fls. 13 consta laudo médico, emitido em 29/10/2018, onde relata paciente portadora de osteoporose em densitometria óssea de 2016 com perda de massa óssea evolutivamente, vitamina D e cálcio em suplementação. Fez infusão de ácido zoledrônico em junho de 2017 via particular, sítio de coluna lombar excluído por cirurgia prévia com artrodese, então utilizado fêmur e rádio. Evoluiu com ganho de massa óssea em densitometria de dezembro 2017 o que comprova a boa resposta da medicação para a paciente. Refere passado de intolerância ao uso de bifosfonato oral por epigastralgia e náuseas mesmo em uso de medicação específica (inibidor de bomba de prótons) omeprazol 20mg/dia e antieméticos (digesan 10mg/dia) além de apresentar gastrite crônica. Assim não insisto na medicação pela intolerância e lesão gástrica documentada, hipovitaminose D discreta em tratamento. Assim solicita nova infusão de B fosfonado intravenoso, vide prescrição (a data correta deveria ser junho 2018) para manter de massa óssea, história familiar positiva de osteoporose (aumenta risco de fratura para paciente) via farmácia cidadã por motivos econômicos (desvinculou do plano de saúde privado). CID 10 M81.0.
6. Às fls. 14 consta Laudo de solicitação, avaliação e autorização de medicamentos e solicitação junto ao SUS, com prescrição de **Ácido zoledrônico 5mg/100ml**.
7. Às fls. 15 consta laudo anatomopatológico da endoscopia, 03/12/2018, gastrite crônica de grau leve.
8. Às fls. 16 consta laudo densitometria 04/07/2016, conclusão diagnóstica: osteoporose. fêmur total -1,5 t-score, colo femoral -2,6 e rádio 1/3 -0,3. Análise comparativa com a densitometria anterior não demonstrou variação significativa da DMO no fêmur total.
9. Consta o indeferimento da solicitação administrativa emitida pela CEFT/SESA, relata ausência no processo de alguns documentos necessários para uma melhor avaliação.



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

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 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



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

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.

DA PATOLOGIA

1. A **osteoporose** é a doença óssea metabólica mais comum e a principal causa de fraturas por fragilidade esquelética.
2. 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 a um aumento da suscetibilidade a fraturas. A definição operacional de osteoporose sugerida pela OMS indica que valores da 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.
3. Vários fatores de risco estão associados tanto com o desenvolvimento de osteoporose quanto com suas fraturas: história prévia 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, antiepiléticos, hormônios tireoideanos, ciclosporina), doenças endocrinológicas (hiperparatireoidismo primário, tireotoxicose, síndrome de Cushing, hipogonadismos e diabetes melito), hematológicas (mieloma múltiplo), reumatológicas (artrite reumatoide), gastroenterológicas (síndrome de má absorção, doença



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

inflamatória intestinal, doença celíaca) e doenças neurológicas (demência). Entretanto os fatores de risco associados a fraturas são considerados mais importantes.

- 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 à 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 hiperparatiroidismo primário, e como controle de tratamento da osteoporose.

DO TRATAMENTO

- O objetivo primário do tratamento da **osteoporose** é a prevenção. Deve-se dar ênfase à fase de formação máxima de massa óssea, o “pico de massa óssea”, que ocorre entre os 20 e os 30 anos de idade. A reversão da osteoporose estabelecida não é possível até o momento, mas a intervenção clínica precoce poderá prevenir a doença na maior parte dos indivíduos e a intervenção clínica tardia poderá alterar a progressão do quadro osteoporótico já estabelecido.
- A atividade física contribui para a redução do risco de fratura de duas formas: Uma, porque a força biomecânica que os músculos exercem sobre os ossos é capaz de aumentar a densidade mineral óssea; assim, exercícios com ação da gravidade parecem desempenhar importante papel no aumento e na preservação da massa óssea. E outra, porque a atividade física regular pode ajudar a prevenir as quedas que ocorrem devido a alterações do equilíbrio e diminuição de força muscular e de resistência. Exercício físico regular de resistência para fortalecimento muscular reduz o risco de quedas e fraturas e pode promover um modesto aumento da densidade óssea.
- A terapia medicamentosa utilizada consiste de duas classes principais de drogas: agentes anti-reabsorção do tecido ósseo e agentes estimuladores da formação óssea. Os



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

agentes anti-reabsorção são drogas que inibem a atividade osteoclástica, sendo especialmente úteis para pacientes em fases de rápida remodelação óssea da doença – são exemplos: os estrogênios, a calcitonina e os bisfosfonatos. Os estimuladores da formação óssea, representados pelo fluoreto de sódio e o paratormônio, são drogas capazes de estimular a atividade osteoblástica, causando assim aumento importante da massa óssea, competindo com a reabsorção do tecido ósseo.

4. Os bisfosfonatos 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.
5. Entre os bifosfonatos, o alendronato e o risedronato são preferíveis devido à maior documentação de benefício em prevenção de fraturas e à 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.
6. O uso de bifosfonatos estão contraindicados em casos de hipersensibilidade, doença esofágica (acalásia, 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. **Ácido zoledrônico:** Segundo a bula registrada na ANVISA, este medicamento está indicado para o tratamento de osteoporose e da doença óssea de Paget. O ácido zoledrônico pertence à classe dos bisfosfonatos sendo um inibidor da reabsorção óssea mediada por osteoclastos. A ação seletiva dos bisfosfonatos no osso, tem como base sua alta afinidade pelo osso mineralizado. O ácido zoledrônico administrado intravenosamente é rapidamente distribuído no osso e, assim como outros bisfosfonatos, se acumula preferencialmente nos locais de alto *turnover* ósseo. O



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

principal alvo molecular do ácido zoledrônico no osteoclasto é a enzima farnesil pirofosfato sintase, porém isso não exclui outros mecanismos. A relativa ação de longa duração do ácido zoledrônico é atribuída a sua alta afinidade de ligação ao sítio ativo da farnesil pirofosfato sintase (FPS) e sua forte afinidade de ligação ao mineral.

- 1.1 O ácido zoledrônico é aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para uso em pacientes adultos com osteoporose no período pós-menopausa. O tempo de uso seguro da droga é de até 3 anos.

III – DISCUSSÃO

1. O medicamento **Ácido zoledrônico** não está padronizado em nenhuma lista oficial de medicamentos para dispensação através do SUS, no âmbito do Estado do Espírito Santo, assim como não está contemplado em nenhum Protocolo do Ministério da Saúde.
2. No entanto, informamos que a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME 2017) e o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para o tratamento da Osteoporose contempla os seguintes medicamentos: **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 estão disponíveis o bifosfonato **Alendronato de sódio, o Carbonato de cálcio, Carbonato de cálcio + colecalciferol e Estrogênios conjugados**, disponibilizados nas Farmácias das Unidades Básicas de Saúde do município.
3. O Ácido zoledrônico foi avaliado e **não aprovado** pela Comissão de Incorporação de Tecnologias (CITEC) para o tratamento da osteoporose, por insuficiência de evidências de superioridade frente aos demais bifosfonatos (comparação com placebo); pela disponibilidade de opções terapêuticas eficazes; pelo risco de migração de tratamentos



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

seguros e de menor custo para outro de alto custo; pela não recomendação em pacientes com insuficiência renal e portadores de periodontite (pelo risco de desenvolverem osteonecrose mandibular), situações de saúde muito frequente em idosos, população de maior incidência e prevalência da osteoporose; pela disponibilidade de alternativa terapêutica para pacientes com problemas de deglutição ou intolerantes aos bifosfonatos orais, com eficácia semelhante e de muito menor custo.

4. **No presente caso, não consta informação a respeito da tentativa prévia de utilização de todas as alternativas terapêuticas padronizadas, conforme supracitado, bem como não há relato do período de uso e dose, somadas a ausência de informação sobre a adesão da paciente a terapia não farmacológica, que justifiquem a aquisição de medicamento não padronizado pelo Sistema Único de Saúde.**
5. O laudo médico juntado aos autos informa que a paciente apresenta gastrite contraindicando uso de bifosfonato via oral (sem citar qual e período de uso). Assim solicita bifosfonato intravenoso ácido zoledrônico para tratamento da osteoporose, sem justificar a não utilização das demais opções padronizadas. Foi juntado aos autos o exame de 03/12/2018 que demonstra a presença de gastrite crônica de grau leve, o que contraindica o uso de bifosfonato oral conforme explicitado em laudo. Porém, esclarecemos ainda que não há detalhamento ou justificativa técnica para a contraindicação absoluta para o uso de Calcitonina e Raloxifeno padronizados, que também se constituem em alternativas terapêuticas.
6. Portanto, para se comprovar a refratariedade/intolerância com o tratamento prévio instituído (medicamentos padronizados na rede pública), caso seja este o caso da paciente, é preciso que sejam **comparados os resultados das densitometrias** desde o momento do diagnóstico até o ano atual de tratamento.
7. Frisa-se que a literatura científica relata que a principal causa de redução na densidade óssea ao final do primeiro ano de tratamento com os bisfosfonatos é a má adesão do



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

paciente e não a refratariedade.

8. Uma revisão sistemática realizada por MacLean et al. (2008), para analisar agentes que estão disponíveis para tratar a osteoporose, sugere boa evidência do alendronato, etidronato, ibandronato, risedronato, ácido zoledrônico, estrogênio, hormônio da paratireoide e raloxifeno na prevenção de fraturas vertebrais mais do que o placebo, as provas para calcitonina foram razoáveis. Boas evidências sugerem o uso de alendronato, risedronato, o estrogênio na prevenção de fraturas de quadril mais do que o placebo, as provas para o ácido zoledrônico foram justas. Poucos estudos têm comparado diretamente os diferentes agentes ou classes de agentes utilizados para tratar a osteoporose.
9. Já em uma metanálise realizada por Jansen et al. (2011) comparou a eficácia dos bisfosfonatos (**ácido zoledrônico** (1 estudo), o alendronato, ibandronato, risedronato, e etidronato na prevenção de fraturas no quadril, fraturas vertebrais e não vertebrais na osteoporose. Tanto o ácido zoledrônico quanto o alendronato parecem ser a escolha mais eficaz para fraturas de quadril, e para fraturas não-vertebrais o risedronato parece ser o tratamento mais eficaz, seguido pelo ácido zoledrônico.
10. Um estudo randomizado, duplo-cego controlado por placebo, em mulher pós-menopausa com osteoporose, relata que o uso de ácido zoledrônico está associado com um risco aumentado de fibrilação atrial grave, febre, sintomas gripais, mialgia e artralgia.
11. 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.



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

IV – CONCLUSÃO

1. Frente ao exposto, apesar do medicamento Ácido zoledrônico se consistir em uma alternativa terapêutica para o tratamento da osteoporose, porém considerando que existe um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde que prevê as diretrizes terapêuticas da Osteoporose, o qual contempla inúmeras opções terapêuticas; considerando que não consta relato pormenorizado de refratariedade frente aos medicamentos padronizados e se houve tentativa prévia de utilização de **todas** as alternativas terapêuticas padronizadas (abordando dose e período de uso) ou especificação de contraindicação absoluta frente a todas elas; entende-se que, mediante os documentos remetidos nesta ocasião, não é possível verificar a impossibilidade da Requete se beneficiar com as inúmeras alternativas terapêuticas disponibilizadas pela rede pública de saúde. **Desta feita, conclui-se que não foram contemplados os quesitos técnicos que justifiquem a disponibilização do medicamento ora pleiteado para o caso em tela, neste momento.**
2. Reforça-se que, sempre que possível, os profissionais de saúde devem fazer a opção pelos medicamentos padronizados e disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde, facilitando e agilizando desta forma o acesso da população ao seu tratamento.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



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

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 64 p. – (Cadernos de Atenção Básica, n. 16) (Série A. Normas e Manuais Técnicos). Disponível em: <http://dab.saude.gov.br/docs/publicacoes/cadernos_ab/abcad16.pdf>. Acesso em: 23 de janeiro 2019.

DISTRITO FEDERAL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME**. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – **Osteoporose**. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_osteoporose_livro_2002_.pdf>. Acesso em: 23 de janeiro 2019.

GUARNIERO, R.; OLIVEIRA, L.G.; Osteoporose: atualização no diagnóstico e princípios básicos para o tratamento. **Revista Brasileira de Ortopedia**, 2004. Disponível em: <http://www.rbo.org.br/2004_set_17.pdf>. Acesso em: 23 de janeiro 2019.

ESPÍRITO SANTO. Secretaria Estadual de Saúde. Gerência Estadual de Assistência Farmacêutica (GEAF). **Informação da Comissão Estadual de Farmacologia e Terapêutica número 241/10 [Ácido Zoledrônico]** Vitória, setembro 2010.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Nota técnica nº 03/2012**. Ácido Zoledrônico. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/%C3%81cido%20zoledr%C3%B4nico.pdf>>. Acesso em: 23 de janeiro 2019.