

Parecer CoBi nº: 006/2021 - Prescrição de medicamento sem registro ANVISA

Considerações:

Parecer sobre a solicitação do ICr -HCFMUSP em relação a compra/ prescrição de medicamento sem registro ANVISA para tratamento da doença rara Cistinose Nefropática.

Parecer referente a paciente do sexo feminino, 14 anos de idade, natural do Município de Barra da Estiva/ BA, portadora de Cistinose Nefropática, apresentando disfunção renal, hipotireoidismo, baixa estatura e hipertensão arterial sistêmica, que faz acompanhamento no Serviço de Nefrologia do Instituto da Criança do HCFMUSP desde janeiro de 2018.

Mãe da paciente relatou que aos 6 anos, em 19/12/2015, a paciente foi submetida a transplante renal, de doador falecido, no Hospital A.N em Salvador, Bahia, evoluindo com diversas complicações descritas como infecção do trato urinário, varicela (infecção viral) e 03 episódios de rejeição do transplante tratados com corticosteroides e imunossuppressores.

Desde 2012 faz uso do medicamento Cystagon 150mg (cápsula e colírio), com aquisição pelo Governo do Estado da Bahia através de liminar judicial, sendo que tal medicamento não tem registro na ANVISA.

Devido a resolução do STF, de 2020 (tema 793), em que designa que os Municípios e os Estados apresentem legitimidade passiva para o fornecimento de medicamentos sem registro na ANVISA, o Ministério Público anulou a ação do fornecimento do medicamento em 25/06/2020.

Por conta da suspensão do fornecimento do medicamento, a família entrou com ação junto à União Federal, a qual solicitou avaliação de um médico especialista. A profissional avaliou a paciente, e solicitou orientação à Diretoria Executiva do Instituto para a realização da prescrição do medicamento Cisteamine 150 mg na dosagem de 300 mg a cada 8 horas/dia.

A paciente faz uso, atualmente, dos seguintes medicamentos: Tracolimo 2mg, 12-12hs/dia; Prednisona 10mg/dia; Anlodipino 10mg/dia; Atenolol 25mg/ dia; Losartana 50mg/dia; Levotiroxina 25mcg/dia; Omeprazol 20mg/dia; Micofenolato de Mofetila 1000mg/dia; Sulfato Ferroso 80mg/ dia; Vitamina D3; Sulfato de Magnésio.

Entendendo sobre a Doença Cistinose Nefropática e o seu tratamento (fonte: CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE – CCATES/ Faculdade de Farmácia UFMG).

A cistinose é uma doença rara autossômica recessiva, caracterizada pelo acúmulo do aminoácido cistina nos lisossomos que resulta na formação de cristais intracelulares causando disfunção celular com comprometimento tecidual e orgânico (NESTEROVA; GAHL, 2001; GAHL; THOENE; SCHNEIDER, 2002). Acredita-se que esse acúmulo de cistina seja causado pela mutação no gene CTNS, que codifica a cistinossina, um transportador de cistina lisossomal (TOWN et al., 1998).

Dependendo da idade do paciente e da gravidade da doença distinguem-se três formas clínicas de cistinose: a nefropática infantil (aproximadamente 95% dos casos) que é a forma mais grave da doença, na qual os indivíduos geralmente desenvolvem sintomas clínicos relacionados à disfunção tubular proximal

generalizada durante o primeiro ano de vida; a intermediária (que acomete cerca de 5% dos pacientes), geralmente diagnosticada entre os 15 e 25 anos, apresentando manifestações mais leves em comparação com a forma nefropática infantil; forma adulta não-nefropática, também conhecida como cistinose não-nefropática ocular, caracterizada pela fotofobia, resultante do acúmulo de cristais de cistina na córnea e raramente diagnosticada antes da idade adulta (EMMA et al., 2014; NESTEROVA; GAHL, 2001; WILMER; EMMA; WILMER et al., 2011).

Na cistinose nefropática (CN), o acúmulo de cistina começa durante a vida fetal e afeta todos os tecidos. O dano celular e a disfunção orgânica, no entanto, são heterogêneos e variam em gravidade e progressão (EMMA et al., 2014). De maneira geral, os pacientes cistinóticos são assintomáticos ao nascer e se desenvolvem normalmente durante os primeiros seis meses de vida (WILMER; EMMA; LEVTCHENKO, 2010). Posteriormente, nas crianças não tratadas, a CN se caracteriza por síndrome renal de Fanconi (poliúria, polidipsia, desidratação e acidose), crescimento pobre, raquitismo, fotofobia e função glomerular prejudicada, resultando em insuficiência renal completa e acúmulo de cistina em quase todas as células do corpo (NESTEROVA; GAHL, 2001). Por fim, o acúmulo contínuo de cistina pode levar ao comprometimento de outros órgãos e sistemas, como os órgãos endócrinos, o sistema nervoso central e o sistema muscular (EMMA et al., 2014; WILMER; EMMA; LEVTCHENKO, 2010).

O diagnóstico precoce é fundamental para o controle da cistinose, pois garante que o tratamento seja realizado na fase inicial da doença, o que possibilita o crescimento corporal adequado e retarda o aparecimento da insuficiência renal e das complicações extra-renais (ELMONEM, 2016).

O manejo da cistinose compreende duas abordagens: tratamento sintomático da síndrome de Fanconi e terapia farmacológica específica com cisteamina (WILMER, 2011).

Cystagon/ Cisteamina

Até o ano de 1993 não havia tratamento específico para essa doença rara. Apenas em 1994, o Cystagon foi aprovado pelo FDA nos EUA, e, em 06.09.2013, pela Comissão Europeia (EMA).

A cisteamina é, atualmente, a única terapia específica disponível para os pacientes com cistinose (ELMONEM, 2016), mesmo apresentado baixa qualidade das evidências disponíveis (ELMONEM et al., 2016).

O fármaco causa uma depleção do conteúdo lisossomal de cistina em todas as células e tecidos do organismo (WILMER, 2011; ELMONEM, 2016).

O medicamento melhora o prognóstico geral, atrasando a progressão para a doença renal de estágio terminal em cerca de 6 a 10 anos e, assim, a necessidade do transplante renal durante a infância (EMMA, 2014; ELMONEM, 2016). A cisteamina também tem demonstrado efetividade em prevenir ou postergar o desenvolvimento de algumas das complicações extrarenais (WILMER, 2011; ELMONEM, 2016), como o retardo do crescimento, o hipotireoidismo, a miopatia e a disfunções renal e pancreática, quando administrada no início da infância.

Parecer COBI:

Caso clínico de paciente vulnerável, portadora de doença rara, Cistinose Nefropática, em tratamento com medicamento Cystagon/Cisteamina (cápsula e solução colírio) fornecido pelo Poder Público (Estado da Bahia, até 2017/ Governo no Estado de SP, a partir de 2018; suspenso em 25/06/2020).

Atualmente, encontra-se em seguimento por equipe multiprofissional pelo Instituto da Criança – HCFMUSP, desde 2018. Apresenta condição clínica estável, com algumas intercorrências clínicas referentes à progressão do curso clínico da doença e ao transplante renal realizado em 2015. O custo mensal do tratamento com tal medicamento gira em torno de R\$10.000,00/ mês.

Frente ao caso apresentado temos algumas considerações bioéticas a fazer.

De acordo com a resolução CFM nº 148/97 do Conselho Federal de Medicina os direitos e deveres dos componentes das Instituições são:

- 1) autonomia profissional;
- 2) cooperação com a administração da instituição, visando à melhoria da assistência prestada;
- 3) cumprimento das normas técnicas e administrativas da instituição;
- 4) colaboração com as comissões específicas da instituição.

Conforme o Pareceres CoBi nº 003/2004, CoBi nº 008/2004 e circular interna da Diretoria Clínica do HCFMUSP, de 2009, cabe ao profissional do HCFMUSP prescrever somente os medicamentos incluídos no Guia Farmacoterapêutico da Instituição.

O uso de meios de aquisição de medicamento por Judicialização, principalmente de medicamentos de alto custo, modifica a distribuição dos recursos públicos finitos utilizados na assistência em Saúde, restringindo o acesso de outros pacientes aos tratamentos e serviços de Saúde. Segundo o *Compliance* e as normativas internas do HCFMUSP as prescrições fora do Guia Farmacoterapêutico são proibidas, podendo gerar consequências administrativas ao profissional.

A circular interna da Diretoria Clínica do HCFMUSP, de 2009, ainda ressalta que as prescrições de medicamentos que não façam parte do Guia Farmacoterapêutico, devem ser apresentadas às chefias para a discussão da sua eventual inclusão nesse repertório de medicamentos estabelecido pela Instituição ou sua compra excepcional.

Todo profissional da saúde prescritor tem a autonomia de tomar decisões devido a sua avaliação clínica e diagnóstica, mas tais decisões devem estar pautadas nas orientações da Instituição baseadas em boas e sólidas evidências científicas. A profissional que avaliou a paciente devido a ordem judicial, solicitou orientações à diretoria do Instituto para a prescrição de tal medicamento, não realizando infração ética e de conduta.

O que devemos considerar é o fato de que a paciente foi tratada por um longo período com o medicamento, devido à judicialização anterior para sua obtenção, apresentando evolução clínica satisfatória, o que observa o princípio da beneficência. O fármaco parou de ser administrado devido a resolução do STF (tema 793), causando não-beneficência à paciente, pois não existe outro medicamento/alternativa farmacológica para ser usado no tratamento da patologia.

Outro ponto a ser ressaltado é a questão da justiça, principalmente em relação à manutenção do acesso ao medicamento não registrado pela ANVISA, que apresenta fluxograma de acesso e de compra estabelecidos. Entendemos que os recursos à assistência à saúde são finitos, e que fornecer medicamentos de alto custo implica em restrição de tratamentos, medicamentos e acesso à saúde de muitos outros pacientes, mas, uma vez ofertado tal medicamento, com a apresentação de bons resultados (melhora da qualidade de vida e na sobrevida), esse deve ser mantido.

Entendemos que todos os pacientes têm direito à vida e acesso à saúde, mas que os profissionais da saúde e Organizações Não Governamentais devem dar preferência a prescrições de medicamentos registrados na ANVISA e que sejam contemplados no rol do SUS.

Após a crise enfrentada pela pandemia da COVID-19 o uso dos recursos em saúde deve ser pautado em critérios bem definidos e transparentes para contemplar a equidade do acesso a todos, principalmente visando os pacientes que tiveram seus tratamentos interrompidos, e norteando reais possibilidades de beneficência e não-maleficência.

A judicialização da saúde é uma tendência no sistema judiciário mundial, a qual deve ser considerada a última opção da possibilidade de acesso à assistência à saúde do paciente. Como medidas preventivas da judicialização, temos:

- 1) Melhor comunicação da equipe de saúde com o paciente/família/responsável legal em relação a momento oportuno/oportunidade de tratamento;
- 2) Avaliação da doença em relação ao seu estágio e o tratamento que será indicado/instituído;
- 3) Beneficência do tratamento;
- 4) Não-maleficência e prolongamento do sofrimento do paciente (distanásia);
- 5) Possibilidade de outros tratamentos padronizados pelo SUS;
- 6) Analisar conflitos de interesse do profissional/paciente/família/indústria farmacêutica/ONGs;
- 7) Impacto financeiro coletivo em relação à justiça distributiva dos recursos finitos destinado ao tratamento de saúde de um paciente.

Assim, uma vez que a paciente já fez o uso do medicamento por alguns anos, que esse é a única possibilidade terapêutica a ser utilizada para tratamento da doença, sugere-se que a prescrição do medicamento seja continuada pelo Instituto da Criança a fim de prover dignidade humana à paciente, e na medida do possível alguma qualidade de vida uma vez que não há, até o momento, cura para a doença.

Por derradeiro observa-se que a continuidade do fornecimento do medicante deste parecer se restringe ao caso em análise e não deve ser base para a prescrição de medicamentos que não estejam incluídos na farmácia do HCFMUSP.

Esse é o parecer.

REFERÊNCIAS:

- 1) GAHL, W.A.; THOENE, J.G.; SCHNEIDER, J.A. Cystinosis. *N Engl J Med.* 2002 11;347(2):111-21
- 2) NESTEROVA, G.; GAHL, W.A. Cystinosis. 2001 Mar 22. In: Adam MP et al, (Ed.). *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018.
- 3) TOWN, M. et al. A novel gene encoding an integral membrane protein is mutated in nephropathic cystinosis. *Nat Genet.* 1998 Apr;18(4):319-24.
- 4) Elmonem MA, Veys KR, Soliman NA, van Dyck M, van den Heuvel LP, Levtschenko E. Cystinosis: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2016 Apr 22;11:47.
- 5) WILMER, M.J. et al. Cystinosis: practical tools for diagnosis and treatment. *Pediatr Nephrol.* 2011 Feb;26(2):205-15.
- 6) EMMA, F. et al. Nephropathic cystinosis: an international consensus document. *Nephrol Dial Transplant.* 2014 Sep;29 Suppl 4:iv87-94.

7) Lance Gable. Chapter 26: Allocating Medical Resources during Times of Scarcity. In: Burris, S., de Guia, S., Gable, L., Levin, D.E., Parmet, W.E., Terry, N.P. (Eds.) (2021). COVID-19 Policy Playbook: Legal Recommendations for a Safer, More Equitable Future. Boston: Public Health Law Watch.

Dra. Juliana Bertoldi Franco
Relatora
Membro da CoBi

Profa. Rachel Sztajn
Revisora
Membro da CoBi