

**Data: 26/04/2014**

**NTRR 76/2014**

<b>Medicamento</b>	<b>X</b>
<b>Material</b>	
<b>Procedimento</b>	
<b>Cobertura</b>	

**Solicitante:**

**Juiza de Direito: Dra.** Regina Célia Silva Neves

Comarca de Itaúna

**Número do processo:** 0338.14.001270-3

**Impetrato: Estado de Minas Gerais**

**TEMA: Ciclosporina para tratamento de glomerulonefrite crônica**

## Sumário

1. Resumo executivo .....	2
1.1 Recomendação.....	2
2. Análise da solicitação.....	4
2.1 Pergunta clínica estruturada.....	4
2.2 Contexto .....	4
2.3 Descrição da tecnologia a ser avaliada .....	5
2.4 Disponibilidade no SUS .....	5
2.5 Preço do medicamento: .....	5
3. Resultados da Revisão da literatura.....	6

# 1. RESUMO EXECUTIVO

## **Solicitação**

“W.N.C. propôs ação em face do ESTADO DE MINAS GERAIS, autos de nº 0338.14.001270-3, a fim de que este proceda, de forma gratuita, ao fornecimento do medicamento CICLOSPORINA 100mg, devendo o mesmo ser ministrados no molde da prescrição de f.13/14, ou seja, uma cápsula de 12/12horas.

Narra a exordial que o suplicante é portador de GLOMERULONEFRITE CRÔNICA. (CID N188).

Infere-se dos autos, que o suplicante tentou entrar em contato com o Município de Itaúna - MG, mas o mesmo informou que tais medicamentos não são fornecidos para o tipo de doença do autor.

Concedo o prazo de 05 (cinco) dias para emissão do parecer, tendo em vista o pedido de tutela antecipada.

Desde já, consigno que encaminho cópia das peças necessárias dos referidos autos.

Regina Célia Silva Neves

Juíza de Direito - Comarca de Itaúna - MG.”

## **Relatório médico encaminhado**

“Trata-se de paciente de 27 anos, portador de glomerulonefrite crônica (membranosa) diagnosticada há 4 anos. Apresentou melhora com a corticoterapia, porém desenvolveu necrose avascular de cabeça de fêmur bilateral, sendo impeditivo o reinício do tratamento com corticoide.

Relata “recidiva” da doença em dezembro de 2013. Impedido de utilizar corticoterapia devido à necrose avascular do fêmur, solicita ciclosporina 100mg, duas capsulas ao dia.”

## 1.1 RECOMENDAÇÃO

**Faltam dados sobre o estado clínico do paciente** – ele apresenta quadro de síndrome nefrótica? O CID apresentado pelo médico assistente é de doença renal crônica, sem maiores detalhes. Mas no relatório de dezembro de 2013 o médico fala em “recidiva da doença”. Há algum exame avaliando a proteinúria do paciente?

**Há inconsistências na prescrição:**

1. A ciclosporina é utilizada para tratamento da glomerulonefrite membranosa em **apresentação oral**, e não subcutânea como prescrito.
2. Outra inconsistência decorre do **tempo estimado de uso da medicação** – que segundo o protocolo para tratamento da síndrome nefrótica, pode se estender por até 24 meses e não tempo indeterminado como proposto.

Caso o paciente apresente quadro de **síndrome nefrótica, com médio ou alto risco para progressão para insuficiência renal (proteinúria de 24 horas igual ou acima de 4g) e biópsia confirmando a glomerulonefrite membranosa**, ele se enquadra nos critérios para dispensação da ciclosporina de acordo com a Portaria do Ministério da Saúde 1.320 de 25 de novembro de 2013.

Nesse caso, havendo resposta à ciclosporina, avaliada três meses após o início da mesma, o tratamento pode se prolongar por 12 ou 24 meses com cobertura pelo SUS, sendo que a dose deve ser ajustada para a mínima dose capaz de controlar a proteinúria.

A mesma Portaria prevê ainda que casos especiais devem ser cuidadosamente avaliados por um comitê de médicos especialistas, nomeado pelo gestor estadual.

#### **Conclusão:**

**--A ciclosporina é disponibilizada pela Secretaria Estadual de Saúde – Componente Especializado da Assistência Farmacêutica para pacientes com glomerulonefrite membranosa crônica apenas na vigência de síndrome nefrótica.**

**--Não há evidências (??) para o uso da ciclosporina em pacientes com glomerulonefrite membranosa crônica na ausência de síndrome nefrótica.**

**--Dada a imprecisão dos relatórios, as inconsistências no CID apresentado e nas prescrições, o desenvolvimento de efeito adverso grave com a medicação já utilizada (necrose avascular de fêmur bilateral), os potenciais efeitos adversos da ciclosporina prescrita, e as dúvidas existentes na literatura sobre o melhor manejo medicamentoso da doença, sugere-se fortemente que o paciente seja avaliado por um serviço especializado em doença renal.**

## 2. ANÁLISE DA SOLICITAÇÃO

### 2.1 PERGUNTA CLÍNICA ESTRUTURADA.

População: Paciente portador glomerulonefrite crônica membranosa, com contraindicação para uso de corticoterapia (necrose avascular do fêmur)

Intervenção: ciclosporina

Comparação: outros imunossupressores.

Desfecho: remissão da proteinúria, sobrevida.

### 2.2 CONTEXTO

A glomerulonefrite membranosa crônica ou nefropatia membranosa caracteriza-se pelo espessamento da membrana basal glomerular, sem proliferação celular ou infiltração. É, na maior parte das vezes (75%) idiopática (sem causa detectável), mas pode ser também causada por uma série de drogas, infecções e ou doenças de base (como lupus eritematoso, hepatite, neoplasias entre outras). Apresenta-se clinicamente como proteinúria (perda de proteínas pela urina) assintomática, hematúria microscópica (50% dos casos). A função renal costuma ser normal e a hipertensão ocorre em 70% dos casos. O diagnóstico de certeza é dado apenas com a biópsia renal.<sup>a</sup>

A sobrevida de pacientes com nefropatia membranosa, considerando todas as causas, foi de 86% em cinco anos, 65% em 10 anos e 59% em 15 anos.<sup>b</sup>

Há remissão espontânea da doença em 32% dos pacientes, a maior parte das remissões ocorrendo até dois anos após o diagnóstico.<sup>c</sup>

---

<sup>a</sup> Beck LH, Salant D. Causes and diagnosis of membranous nephropathy. UpToDate 2013. Disponível em [www.uptodate.com/contents/causes-and-diagnosis-of-membranous-nephropathy?source=result&search=nefropatia+membranosa&selectedTitle=2-136](http://www.uptodate.com/contents/causes-and-diagnosis-of-membranous-nephropathy?source=result&search=nefropatia+membranosa&selectedTitle=2-136)

<sup>b</sup> Hogan S L, Muller K E, Jennette J C, Falk R J, . A review of therapeutic studies of idiopathic membranous glomerulopathy. American Journal of Kidney Diseases 1995;25(6) :862-75.

<sup>c</sup> Polanco N, Gutierrez E, Covarsi A ET AL. Grupo de Estudio de las enfermedades glomerulares de La Sociedad Española de Nefropatia. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy. J Am Soc Nephrol 2010; 21:697-704.

## **2.3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA**

**Nome químico do medicamento: Ciclosporina**

**Nomes comerciais e fabricantes: Sandimm neoral®(Novartis);  
Ciclosporina® (Germed e EMS Sigma), Sigmasporin® (Germed),**

## **2.4 DISPONIBILIDADE NO SUS**

Sim: para pacientes com glomerulonefrite membranosa crônica, apenas na vigência de síndrome nefrótica.

**Existe diretriz de utilização no SUS?**

**Não – o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Síndrome Nefrótica Primária em adultos, em 25 de novembro de 2013<sup>d</sup> contempla apenas pacientes com glomerulonefrite membranosa crônica em vigência de síndrome nefrótica. Não está claro se esse é o caso do paciente.**

## **2.5 PREÇO DO MEDICAMENTO<sup>e</sup>:**

**Ciclosporina (Sandimmun neoral® Novartis)**

cápsulas de gelatina contendo 25, 50 ou 100 mg.

Apresentação 100 mg com 50 capsulas R\$ 434,87, o tratamento/mês teria o custo de R\$521,84.

**Ciclosporina (Genérico GERMED)**

---

<sup>d</sup> Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Nº 1.320, de 25 de novembro de 2013. *Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Síndrome Nefrótica Primária em Adultos.*

<sup>e</sup> Preço fábrica dos medicamentos, obtido no portal da ANVISA, atualizado em 20/12/2012, disponível em [http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/61b903004745787285b7d53fbc4c6735/LISTA+CONFORMIDADE\\_2014-04-22.pdf?MOD=AJPERES](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/61b903004745787285b7d53fbc4c6735/LISTA+CONFORMIDADE_2014-04-22.pdf?MOD=AJPERES), acesso em 27/04/2014

cápsulas de gelatina contendo 25, 50 ou 100 mg.

Apresentação 100 mg com 50 capsulas R\$282,66. O tratamento/mês teria o custo de R\$ 339,19.

### **3. RESULTADOS DA REVISÃO DA LITERATURA**

A síndrome nefrótica é caracterizada pela presença de proteinúria maciça, edema, hipoproteinemia e dislipidemia. Proteinúria maciça é definida como uma excreção urinária de mais de 3,5g de proteína por 1,73m<sup>2</sup> de superfície corporal em 24 horas ou maior que 50mg/kg de peso em 24 horas.

Considerando que muitos pacientes entram em remissão espontaneamente, quando necessário tratar, a primeira linha de tratamento é o uso de corticoides, alternados com drogas imunossupressoras, geralmente ciclofosfamida ou clorambucil. Eventualmente a primeira linha pode usar ciclosporina.<sup>f</sup>

#### Glomerulonefrite membranosa idiopática (GNMI)<sup>d</sup>

A variabilidade da história natural da glomerulonefrite membranosa idiopática e os resultados de diferentes ensaios clínicos tornam seu tratamento um tema controverso. Em ensaios clínicos randomizados, não houve evidência de benefício do uso isolado de prednisona em relação à remissão ou redução do risco de desenvolvimento de insuficiência renal, mesmo quando avaliados conjuntamente em meta-análise.

O tratamento com clorambucil e predinisona mostrou maior taxa de remissão e preservação da função renal em alguns estudos. Outros estudos mostraram que a substituição de clorambucil pela ciclofosfamida, ainda em associação à predinisona, apresentou a mesma eficácia clínica, porém com menos efeitos adversos, o que torna ciclofosfamida o citotóxico mais indicado atualmente quando corticosteroide alternado com um medicamento citotóxico por 6 meses é prescrito, conduta adotada por este PCDT para os casos de médio ou alto

---

<sup>f</sup> Rollino C, Coppo R, Giacchino F ET AL. Application of guidelines in clinical practice; a multicenter analysis of the treatment of membranous glomerulonephritis in Piedmont, Italy. G Ital Nephrol 2010; 27(6):639-48

risco de progressão para insuficiência renal. Outros estudos, porém, não mostraram benefícios com a utilização de fármacos de ação citotóxica.

O uso da ciclosporina em pacientes com glomerulonefrite membranosa sem resposta à terapia com corticosteroide foi avaliado em ensaio clínico randomizado. O grupo que recebeu ciclosporina e prednisona apresentou maior taxa de remissão em relação ao grupo prednisona e placebo, sem diferença em relação à função renal.

Revisão recente sobre o tema concluiu que os tratamentos da nefropatia membranosa idiopática apresentam problemas como: a) não serem efetivos em todos os pacientes; b) resultarem mais em remissão parcial do que total da proteinúria; c) apresentarem uma proporção significativa de efeitos adversos; e d) mostrarem uma ocorrência significativa de recidivas após a interrupção do tratamento.

Para tratamento da glomerulonefrite membranosa, em vigência de síndrome nefrótica, o SUS prevê a dispensação dos seguintes fármacos:<sup>d</sup>

- Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg.
- Metilprednisolona: frasco-ampolas de 500 mg.
- Ciclofosfamida: drágeas de 50 mg.
- Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg e solução oral de 100 mg/ml 50 ml.

#### **Conclusão:**

**Dada a imprecisão dos relatórios, as inconsistências no CID apresentado e nas prescrições, o desenvolvimento de efeito adverso grave com a medicação já utilizada (necrose avascular de fêmur bilateral), os potenciais efeitos adversos da ciclosporina prescrita, e as dúvidas existentes na literatura sobre o melhor manejo medicamentoso da doença, sugere-se fortemente que o paciente seja avaliado por um serviço especializado em doença renal.**